

指南和标准

超声增强剂在超声心动图中的临床应用：2018 美国超声心动图指南更新

Thomas R. Porter, MD, FASE (主席), Sharon L. Mulvagh, MD, FASE (共同主席),
Sahar S. Abdelmoneim, MBBCH, MSc, MS, FASE, Harald Becher, MD, PhD,
J. Todd Belcik, BS, ACS, RDCS, FASE, Michelle Bierig, MPH, ACS, RDCS, FASE,
Jonathan Choy, MD, MBA, FASE, Nicola Gaibazzi, MD, PhD, Linda D. Gillam, MD, MPH, FASE,
Rajesh Janardhanan, MD, MRCP, FASE, Shelby Kutty, MD, PhD, MHCM, FASE,
Howard Leong-Poi, MD, FASE, Jonathan R. Lindner, MD, FASE, Michael L. Main, MD, FASE,
Wilson Mathias, Jr., MD, Margaret M. Park, BS, ACS, RDCS, RVT, FASE, Roxy Senior, MD, DM,
and Flordeliza Villanueva, MD, Omaha, Nebraska; Rochester, Minnesota; Edmonton, Alberta, Canada; Portland,
Oregon; Fort Myers, Florida; Parma, Italy; Morristown, New Jersey; Tucson, Arizona; Toronto, Ontario, Canada;
Kansas City, Missouri; Sao Paulo, Brazil; Cleveland, Ohio; London, United Kingdom; and Pittsburgh, Pennsylvania

中文翻译:	美国内布拉斯加大学医学中心 中国南方医科大学南方医院 中国南京医科大学第一附属医院	谢峰 吴爵非 钱丽君
中文校对	美国纽约艾伯特爱因斯坦医学院 中国山东大学齐鲁医院	叶清 张运

本文件得到下列美国超声心动图学会国际联盟伙伴的支持：阿根廷心脏联盟、英国超声心动图学会、加拿大超声心动图学会、中国超声心动图学会、古巴心血管学会超声心动图分会、印度超声心动图学会、印度胸心血管麻醉师协会、爱尔兰超声心动图学会、日本超声心动图学会、韩国超声心动图学会、沙特阿拉伯超声心动图学会、越南超声心动图学会。

关键词：超声心动图、造影剂、指南、显像

目录

- I. 导言
- II. UEA 的比较
- III. UEA 显像比较

IV. 临床应用

- IV. A. LV 容量、LVEF 和 RWA 定量测定的更新
- IV. B. 心内异常的更新

From the University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska (T.R.P., S.K.); the Mayo Clinic, Rochester, Minnesota (S.L.M., S.S.A.); the Alberta Heart Institute and University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada (H.B., J.C.); Oregon Health & Science University, Portland, Oregon (J.T.B., J.R.L.); Lee Health, Fort Myers, Florida (M.B.); Parma University Hospital, Parma, Italy (N.G.); Morristown Medical Center, Morristown, New Jersey (L.D.G.); Banner University Medical Center, Tucson, Arizona (R.J.); St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada (H.L.-P.); Saint Luke's Mid America Heart Institute, Kansas City, Missouri (M.L.M.); The Heart Institute, The University of Sao Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil (W.M.); The Cleveland Clinic Heart and Vascular Institute, Cleveland, Ohio (M.M.P.); Royal Brompton Hospital and Imperial College, London, United Kingdom (R.S.); and the University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania (F.V.). The following authors reported no actual or potential conflicts of interest in relation to this document: Sahar S. Abdelmoneim, MBBCH, MSc, MS, FASE, Michelle Bierig, MPH, ACS, RDCS, FASE, Linda D. Gillam, MD, FASE, Shelby Kutty, MD, PhD, MHCM, FASE, Wilson Mathias, Jr., MD, and Flordeliza Villanueva, MD. The following authors reported relationships with one or more commercial interests: Thomas R.

Porter, MD, FASE, has received educational support from Bracco Imaging and is a speaker at Bracco Imaging educational programs. He has received prior grant support from Lantheus Medical and GE Healthcare. He has received equipment support from Philips Healthcare. Sharon L. Mulvagh, MD, FASE, has served as a consultant for Bracco Diagnostics and has received investigator-initiated research grants from GE Healthcare, Lantheus Medical Imaging, and Bracco Diagnostics. Harald Becher, MD, PhD, has received research support (software), a research grant, and an honorarium for satellite symposia and courses from Bracco and research support (software) from Siemens and Philips. J. Todd Belcik, BS, ACS, RDCS, FASE, has presented talks on behalf of Bracco. Jonathan Choy, MD, MBA, FASE, has served as a course director and speaker and has received an unrestricted educational grant from Philips

Healthcare, has served as a consultant for Bracco Imaging, and was on the advisory board for Aspen Canada. Nicola Gaibazzi, MD, PhD, has served as a lecturer and consultant and has participated in sponsored studies for Bracco Imaging. Rajesh Janardhanan, MD, MRCP, FASE, has served on the speakers bureau for Lantheus. Howard Leong-Poi, MD, FASE, has served on the speakers bureau for Lantheus and as a site investigator for a clinical trial run for Bracco Imaging. Jonathan R. Lindner, MD, FASE, has received an investigator-initiated grant from GE Healthcare. Michael L. Main, MD, FASE, has received research grants from Bracco Imaging and Boston Scientific and has served as a consultant for Boston Scientific. Margaret M. Park, BS, ACS, RDCS, RVT, FASE, has served on the speakers bureau for Lantheus Medical and was a Sonographer Contrast Task Force member for Bracco Imaging. Roxy Senior, MD, DM, has received speaking fees from Philips Healthcare, Bracco Imaging, and Lantheus Medical Imaging. Reprint requests: American Society of Echocardiography, Meridian Corporate Center, 2530 Meridian Parkway, Suite 450, Durham, NC 27713 (E-mail: ase@asecho.org).

ASE 会员：

您可通过在线参与本文有关的活动获取持续教育积分。成功完成者即可获得证书。非会员需要加入 ASE 来获得多种会员权益。

0894-7317/\$36.00

Copyright 2018 by the American Society of Echocardiography.

<https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.11.013>

缩写词

2D = 二维
3D = 三维
ASE = 美国超声心动图学会
CAD = 冠状动脉疾病
CHD = 先天性心脏病
CMRI = 心脏核磁共振显像
COR = 推荐等级
CPT = 当代操作术语
CT = 计算机断层检查
DSE = 多巴酚酞胺负荷超声心动图
DUS = 诊断超声
ECG = 心电图
ED = 急诊科
FDA = 美国食品药物管理局
ICU = 加强监护病房
IV = 经静脉
LOE = 证据水平
LV = 左心室
LVEF = 左心室射血分数
LVO = 左心室显影
MBV = 微血管血容量
MCE = 超声心肌造影
MI = 机械指数
MP = 心肌灌注
OR = 赔率
PAD = 外周血管疾病
RCT = 随机对照临床试验
RTMCE = 实时超声心肌造影
RWM = 节段性室壁运动
SPECT = 单电子发射计算机断层显像
STEMI = ST 段抬高心肌梗死
TEE = 经食道超声心动图
TTE = 经胸超声心动图
UEA = 超声增强剂
UTMD = 超声靶向微泡破坏
VLMI = 极低机械指数

- IV. C. 负荷超声心动图
IV. D. 血管显像：颈动脉、股动脉、主动脉、内移植物
IV. E. 超声造影在急诊中的价值
IV. F. UEA 在先天性心脏病和儿科超声的价值
V. 成人 UEA 安全性与指证的更新

VI. 超声心动图室 UEA 的使用方法

- VI. A. 医师
VI. B. 技师

VII. 新兴应用

- VII. A. 声学溶栓
VII. B. 分子显像
VII. C. 靶向药物和基因运送
VII. D. 诊断 UTMD 血流增量

VIII. UEA 的成本效益

- VIII. A. 减少患者花费
VIII. B. 改善阳性预期值
VIII. C. 改善患者急诊评估

IX. 超声心动图使用 UEA 建议小结及其它资源

I. 导言

超声增强剂（UEA）的应用业已成为超声心动图检查的一项重要组成。自 2008 年美国超声心动图学会（ASE）有关超声造影剂临床应用的共识声明发表以来¹，若干重要的发展推动了对原有文件的必要修改，形成新的指南文献。

1. 为减少误解，将“超声造影剂”（以微泡为主要成分增强超声信号的制剂）更名为“超声增强剂”²⁻⁵。本写作组认为这一新的术语有助于患者和医师将 UEA 与碘（或钆）造影剂的区别，但在接受超声心动图造影和超声心肌造影（MCE）检查时，两者均可使用。
2. 跨学科认证委员会要求在特定情况下使用 UEA 应有明文规定（第 1.6.2.4B 节，2017.6.1 更新）⁶。
3. UEA 在若干不同的临床情况下（负荷超声心动图、肺动脉高压、心内分流），以及急诊科（ED）、重症监护、儿科等应用的安全性均有文献支持。倾向匹配研究不但记载了 UEA 的安全性，也证明了早期应用 UEA 在改善患者预后方面的潜在价值及重要性（表 1）。在大型单中心和多中心的研究支持下，美国食品及药物管理局已取消了 UEA 在肺动脉高压、危重患者中应用的黑框警告。最近，FDA 也取消了对其在已知和疑似右-左分流患者中应用的警告。
4. 大量临床试验已证明 UEA 在负荷超声心动图中应用的安全性和有效性（潘生丁、腺苷、瑞加德松、踏车和踏板），而且也证明了在静息状态下的节段性室壁运动（RWM）和心肌灌注对预测患者后果有明显的附加价值（表 2）。
5. UEA 在心肌灌注（MP）显像的应用日益增加，特别是负荷超声心动图，ED 胸痛的检查，及心内占位的评估^{25, 34, 35}。美国医学会当代操作术语（CPT）专家组已批准“心肌灌注造影超声心动图”为 III 类（新兴技术）CPT 代码（+0439T）；在静息或负荷超声检查时，为评估心肌缺血或存活心肌而使用血流灌注显像时，应与下列代码合用：93306、93307、93308、93350、和 93351，自 2016 年 7 月 1 日生效。虽然这一 III 类代码还不能在美国医疗保险和医疗补助服务中心报销，但这一批准表明了 UEA 评估 MP 在若干临床情况下明显的附加价值。

表 1 :自 2008 发表有关 UEA 安全性的大型系列研究 (>1000 病例)

研究名称	研究类型	UEA 名称	招募人数	UEA 人数	对照人数	住院/门诊	静息/负荷	临床结果
Aggeli et al (2008) ⁷	前瞻性	Sonovue	5250	5,250	NA	NR	负荷	无死亡或心肌梗死
Gabriel et al (2008) ⁸	回顾性	Definity or Optison*	9798	4,786	5012	95% 门诊	负荷	UEA 组 24 小时内严重副作用或死亡率无增加
Herzog et al (2008) ⁹	回顾性	Definity or Optison	16,025	16,025	NA	两种	两种	无短期死亡病例； 严重副作用 0.031%
Kusnetzky et al (2008) ¹⁰	回顾性	Definity	18,671	6196	12,475	住院	静息	UEA 组死亡率无增加
Main et al (2008) ¹¹	回顾性	Definity	4,300,966	58,254	4,242,712	住院	静息	UEA 组中死亡率无增加
Shaikh et al (2008) ¹²	回顾性	Definity or Optison	5069	2,914	2155	两种	负荷	UEA 组无增加严重副作用的危险
Wei et al (2008) ¹³	回顾性	Definity or Optison	78,383	78,383	NA	两种	两种	严重变态反应 0.01%，过敏样反应 0.006%
Abdelmoneim et al (2009) ¹⁴	回顾性	Definity or Optison	26,774	10,792	15,982	两种	负荷	UEA 组中短期和长期死亡率均无增加
Anantharam et al (2009) ¹⁵	回顾性	Definity or Lumason†	3704	1,150	2,554	两种	负荷	UEA 组严重副作用无增加
Dolan et al (2009) ¹⁶	回顾性	Definity or Optison	66,220	42,408	23,812	NR	两种	UEA 组死亡率无增加
Abdelmoneim et al (2010) ¹⁷	回顾性	Definity or Optison	16,434	6164	10,270	两种	负荷	在肺动脉高压患者中使用 UEA 的心肌梗死发生率和死亡率无增加
Exuzides et al (2010) ¹⁸	回顾性	Optison	14,500	2900	11,600	住院	静息	UEA 组死亡率无增加
Goldberg et al (2012) ¹⁹	回顾性	Definity	96,705	2518	94,187	两种	两种	UEA 组死亡率无增加
Weiss et al (2012) ²⁰	前瞻性	Definity	1053	1053	NA	NR	两种	无死亡病例或严重副作用
Wever-Pinzon et al (2012) ²¹	回顾性	Definity	1513	1513	NA	住院	两种	在肺动脉高压患者中无因 UEA 产生严重副作用和死亡
Platts et al (2013) ²²	回顾性	Definity	5956	5956	NA	两种	两种	UEA 组死亡率无增加
Main et al (2014) ²³	回顾性	Definity	32,434	16,217	16,217	住院	静息	UEA 组死亡率更低
Wei et al (2014) ²⁴	前瞻性	Optison	1039	1039	NA	门诊	两种	无死亡病例或严重副作用

UEA = 超声增强剂； NA = 不适用； NR = 未报, Definity 在欧洲的商标为, Lumason 在欧洲的商标为 Sonovue. SAE=严重副作用

经 Muskula P, Main ML 允许修改²⁵。

*Definity 在欧洲商品名为 Luminity。

†Lumason 在欧洲商品名为 Sonovue。

Table 2:自 2009 年发表的较小规模 (<1000 病例) 有关超声增强剂安全性的研究

研究名称	研究类型	UEA 名称	招募人数	UEA 人数	对照人数	住院/门诊	模式	临床结果
Kurt et al (2009) ²⁶	前瞻性	Definity	632	632	NA	545 例住院 87 例 门诊	静息	1 例严重副作用* 5 例轻度副作用 (背痛)
Senior et al (2013) ²⁷	前瞻性	Sonovue	630	628	NA		负荷	1 例严重副作用+ 16 例轻度副作用, 2.5% (恶心、头痛)
Main et al (2013) ²⁸	前瞻性	Optison	33	30	NA	门诊	静息 (PASP>35mmHg)	无严重副作用
Wei et al (2012) ²⁹	前瞻性	Definity	32	32	16 例 PASP<35mmHg	门诊	静息 16 例 PASP>35mmHg	无严重副作用 1 例轻度副作用 (背痛、头痛)
Kutty et al (2016) ³⁰	回顾性	Definity	113	113	140	门诊	静息及负荷	13 轻度副作用 (<1 分钟, 未经处理)
Fine et al (2014) ³¹	回顾性	Definity (9) Optison (3)	251	10	NA	住院	LVAD 患者	无与 UEA 有关的合并症, 无副作用, 装置参数无变化
Bennett et al (2016) ³²	回顾性	Perflutren Definity Optison	1996	4	NA	住院	ECMO 患者	无与 UEA 有关的合并症, 无副作用, 装置参数无变化
Kalra et al (2014) ³³	回顾性	Definity Optison	39,020 UEA 患者	418 例右-左分流†	NA	NA	静息	无明显副作用, 分流组有一例轻度副作用 (背痛)

UEA = 超声增强剂; ECMO=extracorporeal membrane oxygenation, LVAD=左心室辅助装置

*UEA 给药 5 小时后死亡; 该患者在膝关节置换术后发生大面积前壁心肌梗死, 伴低血压, 在行超声心动图前 24 小时内频发室性心动过速。

+9 岁怀疑心肌炎女性患者, 用药后发生过敏样症状、心脏无收缩持续 30 秒, 57 分钟内症状完全消失。

†排除左-右分流。

表 3. 三种市售 UEA

UEA	厂商/含量 (ml)	微泡直径 (μm)	外壳成分	气核成分	禁忌症
Lumason™ (六氟化硫脂质微泡)	Bracco Diagnostics 5 ml	1.5-2.5 μm (最大 20 μm ; 99% $\leq 10 \mu\text{m}$)	磷脂	六氟化硫	对六氟化硫过敏者
Definity® (全氟丙烷 脂质微泡)	Lantheus Medical Imaging 1.5 ml	1.1-3.3 μm (最大 20 μm ; 98% $< 10 \mu\text{m}$)	磷脂	全氟丙烷	对全氟丙烷过敏者
Optison™ (全氟丙烷 蛋白质微泡)	GE Healthcare 3.0 ml	3.0-4.5 μm (最大 32 μm ; 95% $< 10 \mu\text{m}$)	人白蛋白	全氟丙烷	对全氟丙烷或血制品过敏者

表 4: VLMI 显像软件在商用超声仪的采集和参数

厂商	型号和便携性*	前端增强软件的图像采集及名称	前端高 MI “闪击”的图像采集	特定脉冲序列方案(非线性信号占主导)	VLMI 显像建议使用的频率和 MI 参数
Philips	iE33 非便携	造影键 On/Off LVO 和低 MI 选择	触摸屏幕/闪击标识	调幅及脉冲反转 (基波及谐波)	<2.0 MHz/<0.2 MI (GEN or PEN 设定)
Philips	Epiq 非便携	造影 On/Off LVO 和低 MI 选择	触摸屏幕/闪击标识	调幅及脉冲反转 (基波及谐波)	<2.0MHz/<0.2 MI (GEN or PEN 设定)
Philips	CX50 便携式	造影键 On/Off LVO 选择	控制面板	调幅-(谐波)	<2.0 MHz/<0.3 MI
GE	Vivid E95 非便携	高级造影选择	触摸面板 闪击标识	脉冲反转 1.5 / 3.0, and 1.6/3.2 MHz, and 1.7/3.4 MHz (谐波) 调幅 2.1 MHz and 2.4 MHz (基 波及谐波)	1.5-1.7 MHz/<0.2 MI 2.1-2.4 MHz/<0.2 MI
Siemens	SC2000 非便携		无此标识, 需要 使用“彩色多普 勒”按键	脉冲反转和交替极性/振幅(基 波及谐波)	2.0 MHz/<0.2 MI
Toshiba	Applio i900 非便携	触摸屏幕/CHI 标识	控制面板	脉冲减法(调幅; 谐波)	h3.5 / <0.2 MI (Pen setting)
Toshiba	Applio 500 非便携	触摸屏幕/ PS-Low Label	触摸面板 闪击标识	脉冲减法(调幅; 谐波)	h2.8-h3.6 / <0.2 MI
Esaote	MyLabEight 非便携	造影键 On/Off LVO 选择	触摸面板 闪击标识	相位消除	PEN 频率/<0.2 MI
Esaote	MyLabSeven Not Portable	造影键 On/Off LVO 选择	触摸面板 闪击标识	相位消除	1.5MHz/<0.2 MI
Esaote	MyLabAlpha 便携	造影键 On/Off LVO 选择	触摸面板 闪击标识	造影调节显像	1.5MHz/<0.2 MI

CHI=造影谐波显像; GEN= 普通谐波频率设置; LVO=左心室显影; MI=机械指数; PEN = 较低探头频率用于谐波显像;
VLMI=极低机械指数 (<0.2)。

*便携性: 其定义为非手推式超声仪。

6. 大量已发表的数据证实, UEA 可改善各种临床情况下的声窗不佳患者的早期预后, 有益于成本效益^{5, 25}。

7. 美国 FDA 已批准新型 UEA 的使用 (表 3)。UEA 也被其他北美及南美国家批准。超声厂家对左心室显影 (LVO) 和低机械指数的参数进行了修改, 以获得最

佳超声增强效果³⁶。表 4 给出特定仪器的调节指导, 以优化左心室 (LV) 的 RWM 和 MP 分析。

在收集分析大量患者参与的前瞻性随机研究、meta 分析、注册数据、以及静息和负荷超声的多中心有效性对比研究中, 本工作组建议采用推荐等级 (COR) 和证据

等级（LOE）的方式来制定使用 UEA 的诊断策略。根据 2015 年美国心脏病学会/美国心脏协会制定的临床实践指南作出推荐如下³⁷：

COR

- I 类（强烈推荐）：**益处远大于风险，应当执行。
- IIa 类（中等推荐）：**益处大于风险，执行可能很有用。
- IIb 类（一般推荐）：**益处略大于风险，执行或许合理。
- III 类：**执行无益处，甚至有害。

LOE

- A 级：**一项以上高质量的随机对照试验（RCT）证据，高质量 RCT 的 meta 分析，或一项或多项由高质量注册数据证实的 RCT。
- B-R 级：**一项或多项中等质量 RCT 或中等质量 RCT 的 meta 分析。
- B-NR 级：**一项或多项中等质量且设计合理的非随机试验，或此类研究的 meta 分析。
- C-LD 级：**随机或非随机观察性试验，或注册研究，或此类研究的 meta 分析，其在设计、执行等方面存在局限性。
- C-ED 级：**根据临床经验得到的共识。

这次更新的重点是介绍已发表的新数据，并将这些数据与 2008 年共识及 2014 年 ASE 超声技师指南结合起来^{1, 38}，给出在不同临床情况下使用 UEA 的具体建议。

FDA 现行关于 UEA 使用标示的要点

1. FDA 批准 UEA 在心血管疾病中的唯一应用 LVO。不过，鉴于重要科学文献的支持及 2015 年临床实践指南，UEA 在其它标签外的应用（如 MP、儿科、血管应用及负荷超声心动图）在本文件中也得到推荐³⁷。经批准的 UEA 使用的适应症是由每个国家管辖，本文件的社会认可并不意味着另有规定。

II. UEA 的比较

与超声散射性很弱的红细胞不同，UEA 微泡是可压缩的，且密度不同。微泡这一独特的物理特性对理解它在超声能量作用下的表现非常重要。目前在世界范围可用于心脏显像的 UEA 有三种：Optison, Definity (欧洲称 Luminy), Lumason (美国以外称 SonoVue)。Optison 仅在美国和欧洲使用，而 Definity 在美国、加拿大、欧洲、澳大利亚和部分亚洲地区销售。Lumason 被批准在北美、新西兰、欧洲、巴西和亚洲使用⁵。微泡的大小足以通过肺循环（直径 1.1-4.5 μ ）。所有 UEA 都含有高分子量气体，其溶解性和弥散性很差，故可提高持久性。

Optison 和 Definity 含有全氟丙烷，主要区别在于外壳的构成。Optison 的外壳为人白蛋白，而 Definity 的外壳为磷脂。Lumason 含有六氟化硫，外壳为磷脂（表 3）。而 Lumason 和 Definity 在具体的脂肪酸链长、电荷，以及聚乙二醇间隔的构成和长度上有所不同^{3, 4}。Optison 和 Definity 使用前需冷藏，而 Lumason 为干粉制剂，不需冷藏。每种制剂的制备不同：Definity 需要机械震荡器激活，Optison 需要手摇重新混匀微泡，Lumason 则需手动搅拌。

Optison 给药的浓度为 10%，Definity 为 3-5%，均用生理盐水稀释（附录）³⁸。在美国使用 Lumason 一般是用 0.5-mL 静脉推注，然后 5-10mL 盐水缓慢冲洗，以避免产生 LV 腔阴影。因 Lumason 一支为 5 mL，如需要可反复静脉推注，以维持心脏均匀显影。

另外还有不常用或改进中的 UEA。Sonazoid 是一种以磷脂酰丝氨酸为外壳、含有全氟丁烷的微泡，在日本和韩国批准用于肝脏和乳腺肿瘤的显像。2014 年挪威也批准其在肝脏局部损害中使用⁴。目前 FDA 批准在美国成人中静脉使用 UEA 以增强 LVO，而 Lumason 也可用于儿科和肝脏显像。虽然 UEA 还未批准应用于负荷试验，但已有报道显示 UEA 可以改善静息和负荷试验中 RWM 异常的发现³⁸。所有这三种 UEA 均证实极为安全³⁴。

目前市售 UEA 的要点

1. 所有目前批准的市售 UEA 均含有高分子量气体，被包裹于柔性外壳内。
2. 所有 UEA 均可通过肺循环和全身毛细血管网，其直径为 1.1-4.5 μ 。
3. UEA 的持久性取决于微泡大小、气体构成（弥散性和溶解度）、药代动力学、外壳的性质。
4. 三种 UEA (Optison, Definity, Lumason) 被 FDA 批准的适应症为 LVO。所有在心血管疾病中的其它应用都是标签外使用。Lumason 已获批准可用于成人和小儿的肝胆显影，也可用于评估膀胱输尿管反流。

III. UEA 显影的建议

UEA 产生的信号取决于发射超声的 MI。MI 与超声峰值负压呈正比，而与发射频率的平方根成反比。当极低 MI (VLMI)，即小于 0.2 时，微泡以非对称的方式开始振动，表现为扩展相大于压缩相，产生非线性声学信号。如发射波幅度进一步增加，微泡振动加剧，可引起微泡外壳破裂，有效释放游离气体，溶入血循环。另外，气体在微泡压缩的过程中可被排出，称之为声学驱动弥散。非线性声学信号对有效地区分周围组织与微泡信号至关重要^{25, 35}。

根据 2014 年 ASE 超声技师指南³⁸, VLMI 指多脉冲消除序列技术，在 MI<0.2 时最为有效；低 MI 指谐波显像技术，通常<0.3；中等 MI 指 MI 为 0.3-0.5 的谐波显像技术；任何超过 0.5 的 MI 称为高 MI。几乎所有市售超声显像仪均配有实时 VLMI 技术。这些脉冲序列方案可明显增强微泡在 LV 腔和心肌内的显示，改善 RWM 和 MP 分析。多脉冲 VLMI 显像的脉冲序列示意图已发表于 2014 年 ASE 超声技师指南的表 1 和图 1³⁸。脉冲反转（或称相位反转）是一种组织消除技术，可以传递极性交替（相位）的超声脉冲。虽然脉冲反转技术通过接收二次谐波，可以很好的抑制周围非心脏组织信号，提高图像的分辨力，但可以产生明显的信号衰减，特别是在心尖切面的心底心肌节段，衰减更为明显，部分原因是过滤了较高频率的谐波信号。功率调制（或称调幅）可发现基波以及谐波的非线性活动。当 MI<0.2 时，这些非线性活动几乎完全来自微泡的作用。此技术也称多脉冲消除技术，它改变每一脉冲的功率或幅度，而非极性。例如，当 MI 为 0.05 时，微泡和组织对超声脉冲的反应都是线性的，而当能量提高一倍时（0.1MI），组织的反应仍然是线性的，但微泡的反应则是非线性的。来自两个不同脉冲（两倍幅度的 0.05MI 和 0.1MI）的线性反应可互相减除，只显示来自微泡的非线性行为。虽然这种顺序方案可增强造影效果，但与脉冲反转或相位反转显像（仅检测较高频率的谐波反应）相比，理论上可能降低分辨力和图像质量。厂商也通过脉冲间相位和调幅，结合多脉冲技术这一较复杂的方式，进一步增强微泡在 VLMI 时的非线性活动，消除周围组织的线性反应。由于所需 MI 更低，VLMI 与 B-型低 MI 谐波显像相比，可以得到更好的组织消除，更强的信号-噪音比，以及更少的微泡破坏²⁵。VLMI 显像技术总体的临床效应是提供较高空间分辨力、合理的时间分辨力，可以同时评估 MP 和 RWM，这在检测冠状动脉疾病（CAD）特别重要（视频 1 和 2，在 www.onlinejase.com 获取）。由于在基础频率下检测非线性活动，结合功率调制及脉冲间相位和振幅调制的脉冲序列方案，使衰减大为减少，微泡信号加强，心尖和心基底部节段显影大为改善（视频 3 和 4，在 www.onlinejase.com 获取）。有关图像质量优化的具体说明，请参阅 2014 年 ASE 超声技师指南中的表 2³⁸。

由于微泡的破坏和旋涡状伪像，操作时应当避免使用连续性中等 MI（0.3-0.5MI）或高 MI。不过，间歇性（5-15 帧）高 MI “闪击”（0.8-1.2MI），在 VLMI 显像时可用于清除心肌内造影，增强心内膜边界的显影。正如后文论及的，结合高 MI 闪击后心肌再灌注的速率与平台期心肌造影强度，可用于估测 MP^{35, 36}。

正如 2008 年 ASE 共识声明¹以及 2014 年 ASE 超声技师指南³⁸所概括的，UEA 可增强左心和右心的多普勒信号，这在成人和儿科患者中均非常有用。虽然没有新的正式临床研究，但本指南委员会仍然强烈推荐使用 UEA 来增强三尖瓣反流的峰速射流信号（用于估计右心室压力），以及瓣膜狭窄的峰速测量。由于多普勒发现微泡

的阈值远低于微泡显影的阈值，因此，UEA 可应用于多普勒显像。当进行这些测量时，多普勒增益信号应调低至可降低“微泡干扰”，增加多普勒分辨率的水平。正如 2008 年指南所强调，应在降低增益的情况下测量增强最明确的多普勒频谱以降低怒放伪像。

要点和建议

- 无论是否结合间歇性高 MI 闪击去除心肌内造影剂，在使用 UEA 评估 RWM（视频 1，在 www.onlinejase.com 获取）以及 LV 射血分数的定量测定时，均应使用 VLMI 多脉冲显像技术（LVEF; COR IIa, LOE B-R）。
- 通过间歇性高 MI 闪击去除心肌内造影剂，分析心肌再灌注力学和平台期心肌造影强度，VLMI 多脉冲显像技术在评估 MP（视频 2-4；在 www.onlinejase.com 获取）时也非常有用（COR IIa, LOE B-R）。
- 可用于增强三尖瓣反流的多普勒信号，特别是 UEA 应用于其它显像指证，以及反流显示不佳时。也可用于瓣膜狭窄相关的多普勒频谱增强（COR I, LOE C-EO）。
- 厂商应为用户提供仪器内置的特定造影程序信息，以及操作方法，包括如何应用间歇性高 MI 闪击（MI>0.5）消除心肌造影剂，并增强心内膜边界描记。表 4 列出目前市售最新版本超声仪在 VLMI 显像中前端图像采集的预设值。

IV. 临床应用

自 2008 年 ASE 共识发表以来¹，大量文献强化了现有的临床应用，并强调了新领域的应用^{16, 18, 23, 26, 27, 39-68}。本节将介绍 UEA 在这些特定应用的最新信息和使用建议。

IV.A.LV 容量、LVEF 定量和 RWM 的更新

根据最近 ASE/欧洲心血管影像协会关于 LV 腔的定量建议，容量测定时应该基于致密心肌和 LV 腔界面的描记⁶⁹。但是心尖部的肌小梁结构、邻近肺组织及其干扰产生的伪像，对界面的描记造成困难。输注 UEA 后，左心室含有造影剂的血流充盈在 LV 肌小梁与致密心肌之间的腔隙，使得测量更精确，重复性也更好。以上三种市售的造影剂在 LVO 中的应用都进行过大型多中心的广泛研究²⁻⁴。

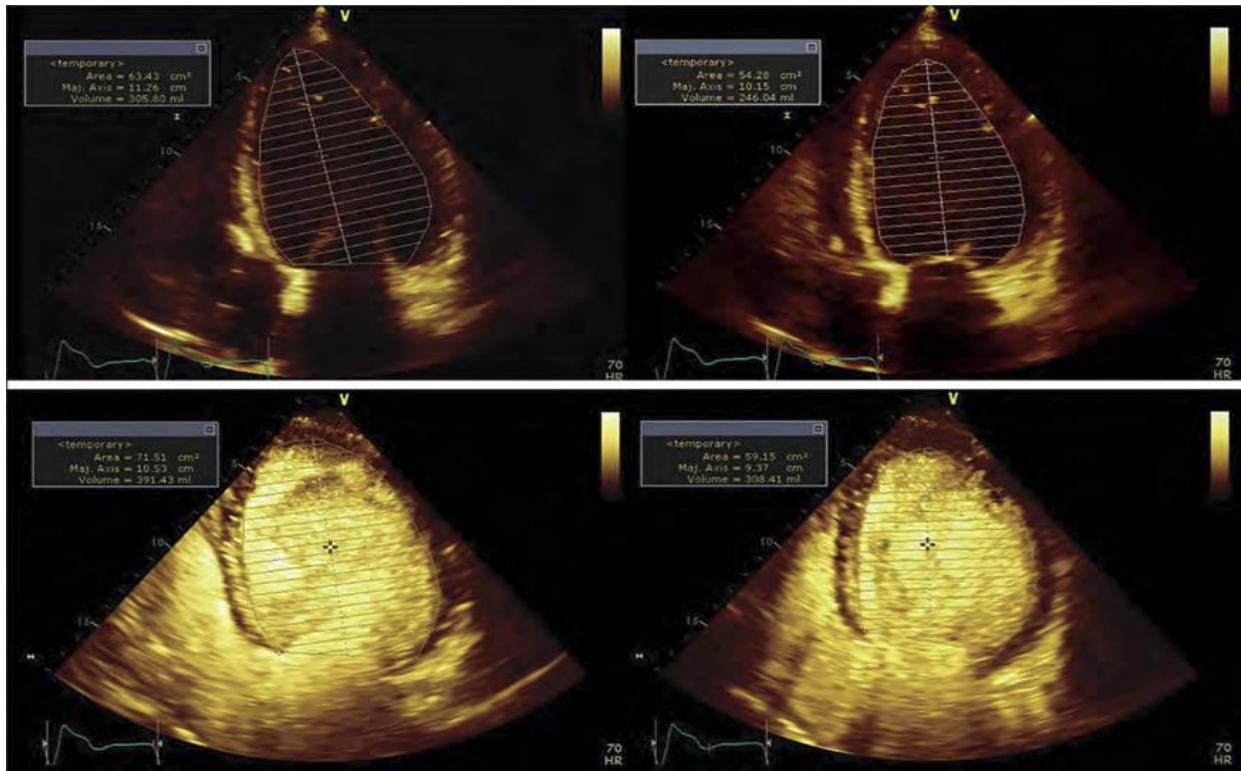


图 1. 同一患者没使用 UEA (上图) 与使用 UEA 结合低 MI 显像 (下图) 在测量舒张末期容量和收缩末期容量时的差别。上图从左至右, 造影前 LV 舒张末期容量 (306 mL), 收缩末期容量 (246 mL)。下图从左至右, 造影后 LV 舒张末期容量 (391 mL), 收缩末期容量 (308 mL), 这些数据用于 LVEF 的计算。使用造影剂后, 计算的容量明显增加。

LV 容量 确定 LV 大小正常值对于临床诊断, 如心肌病和瓣膜病的预后判断非常重要。LV 容量的定量不是一项简单的工作, 它取决于许多因素, 包括所研究的人群和显像方法。目前 ASE 关于心脏定量指南, 提供了从胸骨旁长轴切面测量 LV 内径及容量的推荐标准, 并可根据体表面积进行校正⁶⁹。如果这些信息因内膜显示质量不佳而难以获得, 则建议使用 UEA。与双平面造影测量的容量相比, LV 内径测量可能低估 LV 的扩张程度⁷⁰。此外, 常规二维超声心动图 (2D) 可能由于图像短缩、未纳入 LV 致密化不全的肌小梁、心内膜显示不佳, 造成 LV 容量的低估。使用 UEA 可测量 LV 真实的长轴, 发现肌小梁间隙容积, 并描记清晰的心内膜, 从而准确追踪心内膜边界, 克服上述技术缺陷 (图 1), 其与心脏磁共振显像 (CMRI) 的结果相关紧密。常规超声心动图所测量的 LV 容量也始终低于 CMRI 所测量的 LV 容量⁴⁰。最近, 一项多中心研究表明使用 UEA 所测得的舒张末期容量明显大于未用 UEA 组, 且在 2D 和三维 (3D) 超声心动图中的结论相同⁴⁰。不过, 由于在正常人群中进行大型 UEA 研究难以实施, 超声心动图造影的 LV 容量正常值尚未确立。一项早期研究中使用 UEA 进行女性乳腺癌化疗前的超声心动图检查, 发现 51% 患者舒张末

期容量异常, 而在未使用造影剂时 2D 容量测值在正常范围⁷⁰。由于使用 UEA 后 LV 容量测值的正常范围发生了改变, 作者提出舒张末期容量的上限值在女性为 $83 \text{ mL}/\text{m}^2$, 男性为 $98 \text{ mL}/\text{m}^2$ ⁷⁰。相比未使用 UEA, 将使用 UEA 测得的均值 $\pm 2\text{-standard deviation}$ 作为正常值, 与 CMRI 的符合率更好。本工作组强调, 有必要进行大型前瞻性研究, 以确定使用 UEA 结合 VLMI 显像测量 LV 容量的范围。

左心室射血分数. LVEF 的定量评估对下列情况特别重要: 除颤或再同步化治疗术前、化疗制剂心脏毒性的随访、瓣膜疾病介入治疗术前 (主动脉和二尖瓣反流) 的评估。在这些情况下, 测量的重复性至关重要。几项研究证明: 使用 CMRI 作为金标准时, 相比未使用 UEA, 使用 UEA 的 LVEF 更为准确。多中心研究表明, 与未用 UEA 比较, 使用 UEA 后的观察者间差异明显降低, 其组内相关系数与 CMRI 相似^{40,71}。虽然 3D 超声在未使用 UEA 时, 可以增加系列射血分数测量的重复性和可靠性 (如在癌症化疗病例), 但在使用 UEA 后, 并未进一步提高再测试的变异性⁷²。不过, 目前 3D 仪器上尚无 VLMI 显像技术。

节段性室壁运动 RWM 的评估极易出现明显的观察者误差。室壁运动本身就是一种没有金标准的主观判断，部分取决于图像质量，且特别强调在整个收缩期识别心内膜的重要性。值得提及的是，室壁增厚在室壁运动的评估中也同样重要。因此，心内膜和心外膜都要很好地识别。一项多中心研究证明，与未使用 UEA 和 CMRI 比较，使用 UEA 评估 RWM 的观察者之间的符合率最高⁷³。同一研究发现，相比 CMRI，使用 UEA 评估 RWM 的符合率优于未使用 UEA⁴⁰。在此研究中，使用 UEA 未发现 3D 在评估 RWM 异常方面优于 2D 超声心动图。同样，在图像不佳和肥胖患者进行负荷超声时，使用 UEA 可以改善 LV 节段的显像、增加阅图的信心、提高敏感性和特异性⁵⁸。本写作组并不建议在胸部畸形或肺部过度扩张而不能显示心脏的情况下使用 UEA，但在适当切面可以获得而心内膜显示不佳时，应使用 UEA 进行 RWM 评估。

要点和建议

- 根据 2008 年 ASE 指南，在常规静息超声心动图需要评估 LV 功能 (LVEF 和 RWM) 时，若 2 个及以上节段不能适当显示，或需要精确评估 RWM 时，应使用 UEA (COR I, LOE A)。
- 在测量容量和射血分数时，可考虑使用 VLMI 显像结合间歇性 (5-10 帧) 高 MI (0.8-1.2) “闪击”清除心肌内造影剂，改善心内膜边界的显示 (COR IIa, LOE C-EO)。
- 若 LVEF 对某些临床情况的预后评估和处理非常重要时，均应使用 UEA。应结合 VLMI 和低 MI 显像技术以提供最佳 LVO。
- 由于使用 UEA 获得的 LV 容量一般要高于未用 UEA 的容量，在测量 LV 容量的正常范围时，应用 2015 年 ASE 室腔定量指南要慎重。虽然 LVEF 的正常范围没有不同，但在使用 UEA 时，应建立新的舒张末期和收缩末期容量的正常范围。
- 根据 2014 年超声技师指南第三节³⁸，在 VLMI 显像时，推荐使用连续缓注或低剂量 (≤ 0.5 mL) 伴缓慢盐水冲洗 (10-20 秒)，以尽量减少心尖部的微泡破坏和基底部的声衰减。

IV. B. 心内异常的更新

以前发表的指南文件中，在心内异常的某些特定领域已建议使用 UEA。2016 年 ASE 关于使用超声心动图评估心源性栓塞的指南就已推荐使用 UEA，以“协助界定心内血栓和占位的边缘、检查其内部的血管形成”。在发现左房和心耳血栓（稍后讨论）、鉴别无血管的血栓与有

血管的肿瘤方面，将 UEA 视为“潜在有用的”应用⁷⁴。2011 年 ASE 关于肥厚性心肌患者多种心血管显像的临床建议，在怀疑心尖肥厚性心肌病时，应行经胸超声心动图+IV 注射 UEA，以明确心肌肥厚的范围，并对并发的潜在的心肌室壁瘤和血栓进行诊断⁷⁵。该文件还概述了关于穿隔支注射 UEA、划定每一穿隔支灌注区的具体方案（第 G. ii 节）。其它已发表的临床研究强调了这些具体应用，并支持拓宽 UEA 应用指南。

心内血栓。心内血栓具有极高的临床危险性，包括可能造成灾难性后果的全身栓塞。同样，抗血栓制剂也可带来重大风险，使用时必须权衡利弊。因此，精准诊断和处理心内血栓至关重要。虽然其它影像方法有了长足的进展，但对于有心内血栓倾向的患者，超声心动图仍然是诊断和风险分层的最初手段。UEA 有助于发现 LV 血栓，其表现为心腔内的“充盈缺损”（视频 5；在 www.onlinejase.com 获取）。而且，超声流血灌注显像可评估 LV 占位的组织特性，将无血管的血栓与有血管的肿瘤鉴别开，进一步提高超声心动图的诊断能力³⁸。CMRI 延迟增强显像诊断 LV 血栓的敏感性和特异性最高，而超声造影则是更具临床可行性的初步检查手段。不过，如 VLMI+UEA 未能检出心内血栓而临床又高度怀疑时，应考虑 CMRI。

心内占位。二维超声心动图能提供实时、高空间分辨率和高时间分辨率的图像，通常是心内占位最初的主要影像诊断方法。尽管已有许多超声心动图标准用于确定心内占位，但误诊、或分类错误时有发生，导致不必要的手术和不适当的抗凝疗法。通过合理的使用 UEA，显示心内占位的特征，整合所有信息确定病因，可以潜在的避免误诊。心内占位可以是心脏结构的正常变异，如假腱索、附属乳头肌、粗大肌小梁等，也可以是病理的，如血栓、赘生物、肿瘤等。任何疑有心内占位的情况，如基本图像显示不清，可使用 UEA 改善结构的显示，以证实或排除心内占位的存在⁷⁶。正如普通超声心动图，超声造影可能需要非标准切面和较长的图像回放，去识别并描述心内血栓和占位的特征。

在进行超声灌注显像时使用 VLMI 间歇性闪击 (high-MI) 技术，可以显示心脏占位的血管特征，帮助鉴别是否为恶性肿瘤还是良性肿瘤，或血栓⁷⁶。通过定性和定量的方法区别各种心脏占位与邻近心肌灌注之间的差别。定性的方法包括肉眼判断高 MI 闪击后包块内增强剂恢复的速率，可分为：无增强、部分或不完全增强、或完全增强⁷⁶。大多数恶性肿瘤都分布有异常新生血管以供应肿瘤细胞的快速生长，通常以密集、扩张的血管形式出现⁷⁷。因此，肿瘤的完全增强或过度增强（对比周围心肌）提示多血管肿瘤的存在，而多血管肿瘤通常也是恶性的⁷⁷。间质肿瘤的血液供应不足，呈部分增强（如粘液瘤）（视频 5 和图 2；在 www.onlinejase.com

获取），而血栓或乳头状纤维弹性瘤一般无血管分布，无增强⁷⁸。增强程度与病理诊断或抗凝治疗后团块的消退有关⁷⁷。然而，潜在的衰减可能导致远场血管结构呈部分增强。因此，建议在高 MI 闪击后微泡再灌注的近

场可视化视图中进行灌注成像。自 2008 年 ASE 共识发表以来的几项研究也证实了 VLMI 结合高 MI 闪击时不同病理类型心内占位的最大声强和再灌注速度之间的差异^{79, 80}。



图 2. 连续输注 UEA 评估心内占位患者的改良心尖四腔切面图像。所有图像均在高 MI 闪击前的平台期获取。左图无明显增强，为血栓。中图呈部分增强（增强小于心肌），为黏液瘤。右图右心室的占位呈多血管分布（类似于心肌平台期增强），为转移性肾癌（视频 5；在 www.onlinejase.com 获取）。

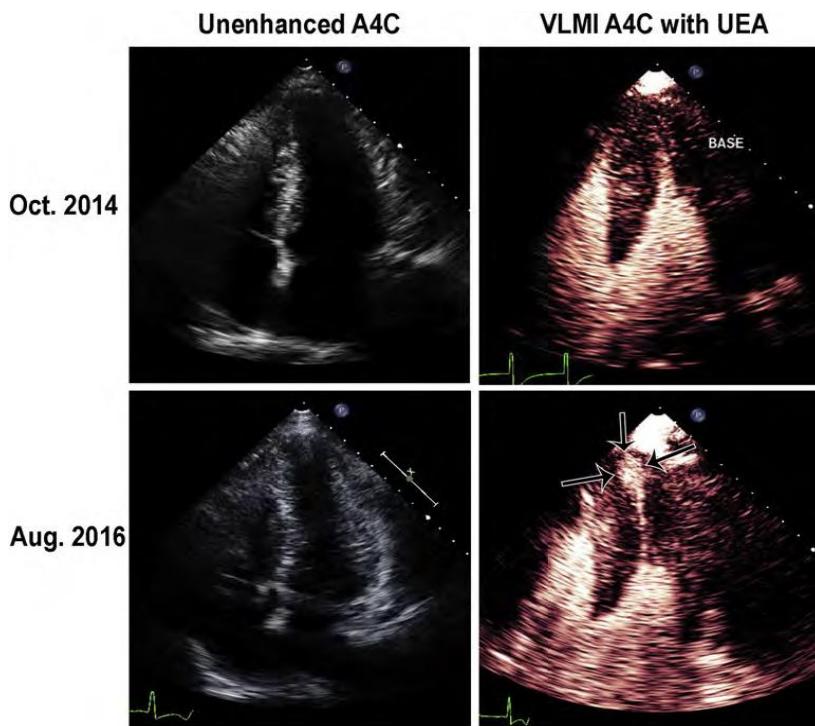


图 3. 心尖肥厚型心肌病患者收缩期心尖四腔切面图像。同一患者于 2014 年 10 月没使用 UEA（左）无法描记心内膜边界，但连续输注 UEA 结合 VLMI 成像（右）能够显示心尖肥厚。两年后，该患者采用 VLMI 成像检测到心尖室壁瘤的间隔增厚。患者随后放置了一枚植入式除颤器。

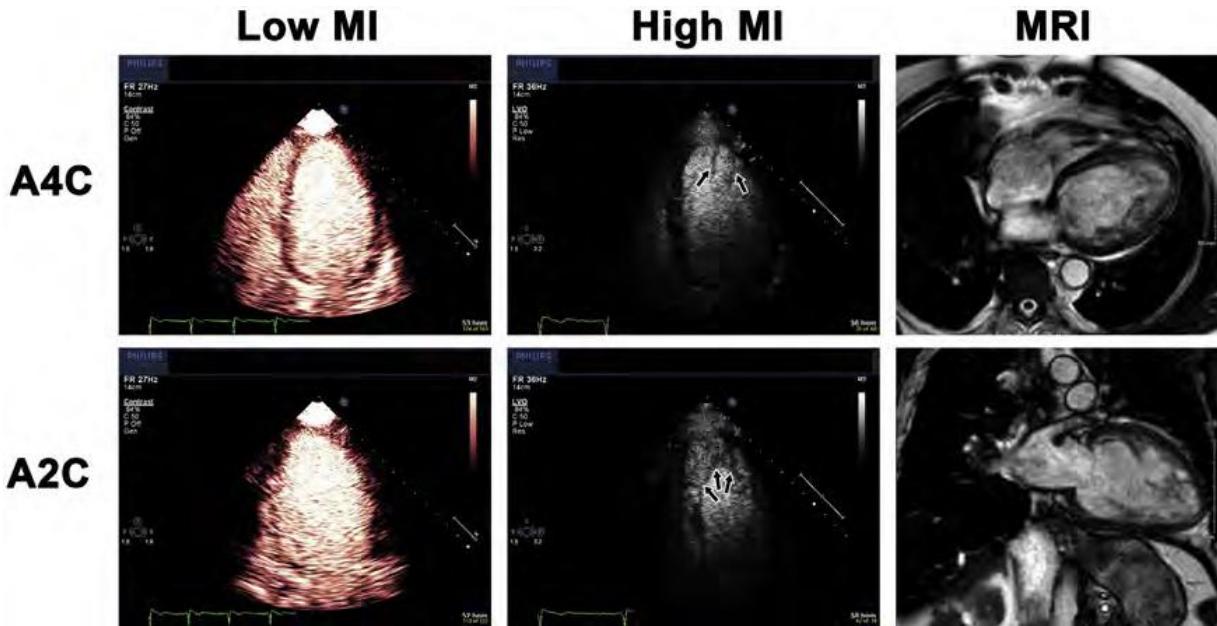


图 4. 不明原因心肌病患者舒张末期心尖四腔和两腔切面 (A4C 及 A2C) 图像。VLMI 成像 (左图) 显示左心室腔和心肌造影, 但实时 B 型谐波成像结合中等强度 MI (中图) 导致肌小梁之间微泡的破坏, 更好地描记致密化不全心肌 (箭头)。这种中等强度 MI 实时谐波成像模式中的致密化不全的程度与其磁共振成像 (右图) 的结果呈密切相关。

肥厚型心肌病患者心尖部异常. 肥厚型心肌病患者心尖变异发生率约 7%, 但由于心尖部的不完全显影, 常规 TTE 可能无法检测。当怀疑肥厚型心肌病但图像不能清晰显示或无法排除时, 应进行超声造影检查。如果存在心尖肥厚型心肌病, 增强图像上可见左室腔舒张期呈特征性锹样改变, 伴有明显心尖心肌壁增厚¹。心尖肥厚相关的并发症也已发现, 如心尖动脉瘤和血栓形成 (图 3, 视频 6; 在 www.onlinejase.com 获取)。近来发现心尖动脉瘤与不良心血管事件有关, 如心律失常和血栓栓塞³¹。然而, 近期一项超声心动图造影与 CMRI 比较研究发现超声诊断时也可能遇到一些陷阱, 导致超声心动图检查结果呈假阴性, 例如较小的心尖动脉瘤, 或者未优化特异性造影成像设备的设置³²。由于 VLMI 成像对心尖部的描记较好, 因此建议采用 UEA 结合 VLMI 成像技术常规评估肥厚型心肌病 (视频 6; 在 www.onlinejase.com 获取)。通过调整心尖部的传输焦点可能会降低扫描线的密度, 减少 UEA 的破坏, 进一步提高心尖部的图像分辨率。

致密化不全心肌病. 致密化不全心肌病是一种不常见但却逐渐被大家认识的疾病, 会导致心力衰竭、心律失常、心脏栓塞事件及死亡。原因是心肌结构改变, 表现为心肌节段性室壁运动减弱伴有两层结构的心肌肥厚: 通常是一层致密化的薄的心外膜下的心肌及一层厚的不致密的心内膜下的心肌。当怀疑左室致密化不全但传统的二

维成像无法充分显现时, 非致密层的特性深小梁间凹口可通过左室小梁之间对比剂填充进心肌中膜进行判断

(图 4)。在这种情况下, 推荐应用谐波中等强度 MI 成像 (如增至 0.3–0.5) 而非常规的低 MI 成像, 从而可以更清晰的显示肌小梁的结构^{1, 38}。实时帧速下较高的机械指数可以在再灌注之前将肌小梁之间的低速微泡破坏, 而保证左室腔内高速微泡的再灌注, 从而更好地描记致密化不全心肌 (图 4)。

心肌梗死后并发症. 左心室室壁瘤, 是心肌梗死后的一种常见的无症状并发症, 是左室心尖最常见的异常。它在超声心动图检查中特征是室壁变薄, 心尖扩大, 常伴有心尖室壁运动减弱或反向运动, 可累及室壁的全层。这些在特征通常在超声心动图中很容易看到。若心尖未完全显影且未使用 UEA 时, 心尖部室壁瘤或许无法检出。左室假性假性动脉瘤、游离壁破裂和心肌梗死后室间隔缺损对患者构成威胁生命的危险, 通常也易被常规超声心动图成像发现。然而, 由于解剖和 (或) 体位以及临床条件 (如重症监护室中仰卧和插管) 等限制了最佳的心尖部显影, 患者可能需进行心脏超声造影。UEA 的使用对于其鉴别诊断以及进一步检测相关并发症 (如左室血栓) 至关重要¹。

右心室评估. 虽然振荡生理盐水增强剂可以用来观察右心室异常, 但是对比效果持续时间很短。当需要持续增强右心室心内膜边界时, 市售 UEA 可被用来显示右心室

形态的各种异常，包括局部 RWM 异常、肿瘤和血栓。UEA 还可用于从正常结构中区分这些异常，如心肌小梁或调节带¹。胸骨旁切面或改良性心尖四腔切面可能是将右心室置于近场的最佳切面。

心房及左心耳. UEA 还被用来更清楚显示心房的解剖特征（特别是左心耳），有助于区分血栓，伪影，密集自发显影或正常的解剖结构⁸³。其中，血栓与伪影的鉴别在心脏复律患者术前 TEE 中检查尤为重要。一项 100 例房颤患者接受心前区 TEE 检查的前瞻性研究表明，UEA 能够更好地识别左心耳的充盈缺损与伪影，从而提高心脏复律术前排除血栓的可信度⁸³。另一项 180 例接受心脏复律的房颤患者前瞻性病例对照研究中，术前使用 UEA 进行 TEE 检查组未发生栓塞事件，而对照组出现了 3 例栓塞⁸⁴。作者认为在计划进行心脏复律的房颤患者中，使用 UEA 有助于优化 TEE 成像，排除心房血栓，并可能降低栓塞不良事件的发生率。这些研究中没有提供特定的超声机械指数设置，但 MI<0.5 和谐波模式可能是在 TEE 中使用 UEA 描述的最佳模式。

UEA 评估左心室异常及心内占位要点和建议

1. 常规超声心动图不能排除有无左室血栓时，应使用 UEA (COR I, LOE B-NR)。
2. 常规超声心动图不能充分评估的左心室结构异常（致密化不全心肌病、心尖肥厚和室壁瘤）时，应考虑使用 UEA (COR IIA, LOE B-NR)。
3. 不能排除有无左心室假性动脉瘤时，应使用 UEA (COR I, LOE B-NR)。
4. 应考虑使用 UEA 结合 VLMI 成像通过评估血管分布，对心内占位进行鉴别诊断 (COR IIA, LOE B-NR)。
5. TEE 期间发现左心耳有明显的自发显影或常规超声心动图无法充分显像时，应考虑使用 UEA (COR IIA, LOE B-NR)。

IV. C. 负荷超声心动图

左心腔造影. 应用低机械指数谐波成像技术进行LVO被证实在更准确和有效的负荷超声心动图检查过程中是不可或缺的⁸⁵。在运动和多巴酚丁胺负荷超声心动图 (DSE) 过程中使用UEA可以更好地提高患者图像质量由次优成像至最佳成像，从而增加敏感性，特异性和诊断的准确性¹。这种准确性的提高归功于其能够看清楚所有室壁节段，使其等同于在最优图像质量的非增

强显影时可看清所有室壁节段¹⁶。在839名接受负荷超声心动图检查的患者中，在负荷超声心动图过程中使用UEA的VLMI成像模式提高了静息和峰值负荷状态下心内膜边界的检出，达到99.3%的有效诊断率，从而提高了可重复性和阅片人的信心⁸⁶。尤其是当非增强图像置信度较低或者存在多于两个节段在没有造影帮助下无法看清时，这已经转化为对准确性的显著影响⁸⁶。

当两个或更多的节段没能充分显示时，临床决策从静息状态开始并在峰值负荷状态下应用对比图像增强可以减少成本，且可通过异常检查预测死亡率和不良事件。与运动心电图 (ECG) 和核素显像相比，UEA的使用可减少更多下游测试，也可显着降低成本⁶⁸。

虽然在2008年的ASE专家共识声明中就已经提到了 VLMI 多脉冲序列方案在多数系统上都可用¹，但最近才有制造商开始将它们用于LVO。VLMI技术最初是为心肌灌注评估而设计的，但它们对于微泡检测和无伪影的完全心尖心腔显影的敏感性对于负荷LVO成像有很大的帮助。多中心和前瞻性单中心研究均证实了VLMI成像可以有效的检出RWM异常^{16, 45, 66}。除了增强敏感性和心尖部的勾勒之外，VLMI技术还可检测负荷试验时透壁室壁增厚无法检出异常的心内膜下室壁增厚异常情况^{42, 66}。结合LVO以及高机械指数脉冲破坏后的心外膜层再充填过程有助于勾勒心内膜边缘和分析该处室壁增厚（图 5 和视频 7；在 www.onlinejase.com 获取）。将UEA与VLMI成像用于室壁增厚和缺血的评估，并结合对多巴酚丁胺负荷超声心动图对左束支传导阻滞患者进行常规评估，被证明可提高CAD的检出，并可独立预测死亡率和心血管事件⁶⁷。

这些研究的基础显示，很明显，UEA提高了静息和负荷成像过程中RWM分析的诊断准确性。VLMI成像对于RWM分析来说似乎是最佳的，而额外的灌注数据有助于区分因心内膜下缺血引起的轻微的室壁增厚异常。这似乎对所有冠脉支配区域都有帮助，尤其是通常难以显影的节段特别有用（图6，视频4和7；在 www.onlinejase.com 获取）。由于冠脉支配区域的疾病可能只影响任何特定心尖或胸骨旁切面的一个节段，因此当任何节段无法充分可视化时，写作组建议应用UEA进行LVO检查。

正性肌力负荷或运动负荷时的灌注成像. 心肌灌注成像已被用于评估心肌局部缺血和存活心肌等多种场合。静脉输注或小剂量注射UEA的VLMI成像已被用于在20至30Hz的帧频下检查心肌血流量和容积。这被称为实时心肌灌注成像 (RTMCE)。给予简短的高机械指数脉冲以清除心肌造影剂，然后在收缩末期图像上分析补充（视频8和9；在 www.onlinejase.com 获取）。这一技术已在多巴酚丁胺或运动负荷试验中临床应用于数千名患者^{16, 42, 45, 46, 49, 57, 65, 66}。

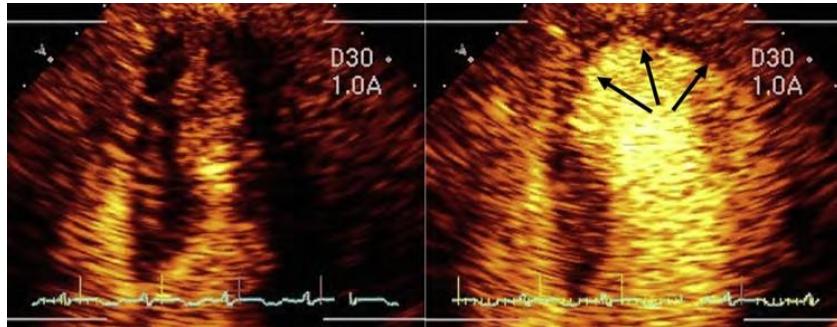


图 5. 当仅仅 LV 腔而不是心外膜下 (左) 显影时, 未见到心内膜下灌注缺损和心内膜下壁增厚异常 (箭头)。在心肌造影剂再充填时, 心内膜下灌注缺损 (箭头处) 勾勒了心内膜下室壁异常增厚 (视频 7; 在 www.onlinejase.com 获取)。

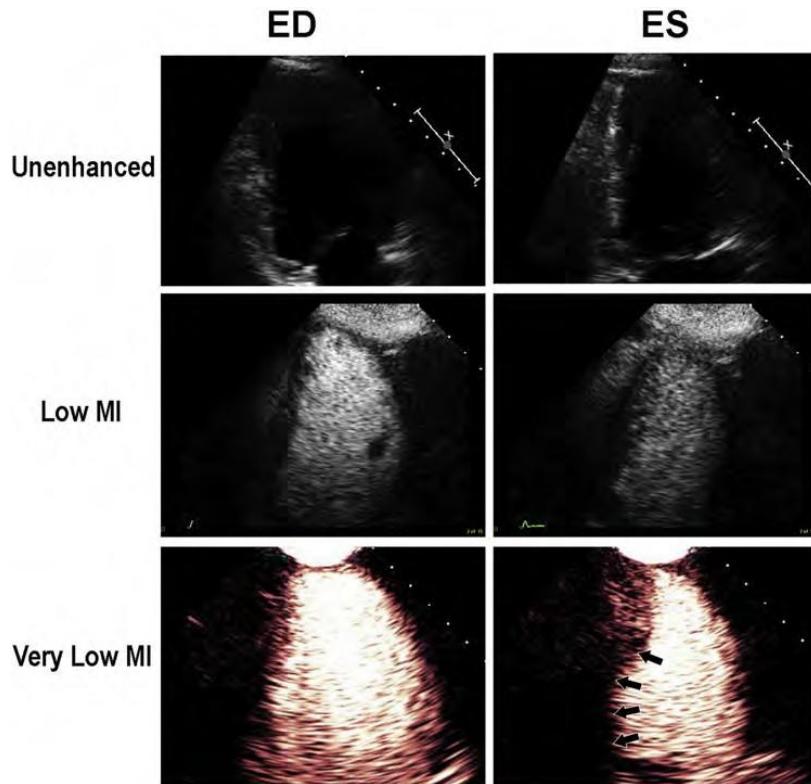


图 6. 心尖两腔心切面下的舒张末期 (ED; 左侧) 和收缩末期 (ES; 右侧), 展示只有使用 UEA 的 VLMPI 成像可以完全勾勒基底至下壁中段异常室壁增厚。由于 VLMPI 成像是能量调节技术完成的, 因此检测到的是非线性基波回声, 与谐波频率信号的低 MI 成像 (中) 相比其基底段的衰减更少 (视频 4; 在 www.onlinejase.com 获取)。

在进行多巴酚丁胺负荷超声心动图试验的时候, 与单纯的室壁运动分析相比, 心肌灌注分析提高了CAD检出率。这似乎与缺血级联瀑布有关, 其中在需求缺血期间, 灌注异常出现在室壁运动异常之前³⁴。正如前一节所述, 导致VLMPI成像灵敏度提高的另一因素是使用灌注增强时对心内膜下室壁增厚异常的检测 (图5)。这主要见于在多巴酚丁胺负荷超声心动图中^{42,45,66}, 虽然透壁室壁增厚可能看起来正常, 但是心内膜下灌注缺损可揭示心内膜下室壁增厚异常 (视频7; 在

www.onlinejase.com获取)。

VLMPI成像应用20至30Hz帧频可使受过基本心脏超声训练的技师和内科医生适应使用这种技术, 无论他们是有UEA来增强RWM分析还是用来评估整体收缩功能, 或分析血流灌注。与放射性核素成像或正电子发射断层扫描相比, 灌注超声心动图的空间分辨率更高, 可以提高静息状态和负荷状态下对心肌缺血的检测。对于静息时非缺血性RWM异常, 例如心室起搏节律或左束支传导阻滞的患者, 灌注超声也有一定的作用⁴⁸。在局部室壁

运动分析中添加灌注信息可以更好地明确 CAD 的范围及程度，并且比单独使用室壁运动分析更好地识别出后续心脏事件的风险⁴⁵。

在冠脉造影管腔中度狭窄（直径 50%-80%）的患者中，需求负荷期间的灌注异常与使用侵入性血流动力学的分值血流储备测量（FFR）结果进行了相关分析⁶⁶。其相关性不好，反映了两种技术测量的差异。分值血流储备是通过在导管室充血负荷时通过测量狭窄部位的压力梯度来确定的，并没有考虑到毛细血管阻力的影响，而毛细血管阻力已被证实是在负荷试验期间冠状动脉血流的主要调节因子⁸⁷。由于 RTMCE 测量的是毛细血管的血流速度和血容量，在管腔狭窄 50% 到 80% 范围内发生显著的充血负荷变化前，就可能存在负荷诱发的 RTMCE 异常。这些差异在临幊上似乎是相关的⁶⁶ 需要进一步研究其对预后的影响。

自从 2008 年 ASE 超声造影指南发表以来，与单纯室壁运动分析比较灌注成像在预测患者预后方面的额外价值已经在踏车运动超声心动图⁴⁶、平板运动超声心动图⁴⁵ 和多巴酚丁胺负荷超声心动图等得到了证实。^{16,45} 这包括随机临床试验对 RTMCE 与传统的负荷超声心动图（UEA 仅用于目前 FDA 批准的适应症）进行了比较。在每一种负荷试验情况下，进行连续输注微泡的过程中，大量的无室壁运动异常的患者中出现了延迟再灌注的情况，这一指标可以独立预测随后的死亡和非致死性心肌梗死。

血管扩张剂负荷灌注成像。自从 2008 年 ASE 共识声明发表以来，许多相关研究报道了 RTMCE 在灌注成像评估中的可行性，安全性，诊断和预后准确性，特别是在血管扩张剂负荷超声心动图，加强了血管扩张剂负荷方式与 RTMCE 结合使用的证据^{27,39,41,43,47,48,50-53,55,56,64}。血管扩张剂负荷灌注成像显示出与正性肌力负荷一样可检测出 CAD 并提供等同信息的能力，而且具有操作迅速和由于心率较低（通常不超过 100 次/ min）而可能具有更好图像质量和较少心脏平移运动的优点（图 7）。然而，常规检测负荷诱发的 RWM 异常在某些情况下可能不太敏感，因为这种负荷模式不依赖于心肌需氧量。几种血管扩张剂已用于 RTMCE 的研究，即腺苷^{16,43,47,50,51} 潘生丁，^{26,27,41,43,48,52,53,55} 以及最近的瑞加德松（regadenoson）^{54,64}。

腺苷和潘生丁是灌注成像中最常用的血管扩张剂。两种药物都非选择性的直接或间接地活化所有四种腺苷受体亚型（A1，A2A，A2B 和 A3）。这可能导致胸痛，轻度呼吸困难，低血压，支气管痉挛以及少见的可逆性房室结阻滞。瑞格腺苷是一种有效的选择性 A2A 激动剂，以 400ug 静脉推注给药，具有快速起效（30 秒内）和足够的作用持续时间以允许足够的时间进行图像采集（达 4 分钟），并且副作用较小，它可能会成为灌注成像的首选血管扩张剂之一（图 8）。来自灌注数据的信息对于所有这些血管扩张剂是等同的，因此可以根据当地可用

性，成本，副作用和实际个体化差异来对每种血管扩张剂进行选择。

一些血管扩张剂可以以不同的剂量使用，这取决于是否只需要灌注信息还是也需负荷后室壁运动的信息。例如，潘生丁可以在 4 分钟内施用至 0.56mg / kg 的总剂量以实现评估灌注功能，而用该技术精确检测局部室壁运动异常则需要更长的输注时间和更高的剂量。

大规模多中心试验使用上述潘生丁的单纯血管扩张剂量 RTMCE 和单光子发射计算机断层扫描（SPECT）在检测 CAD 方面进行了比较^{27,41}。第一个这样的试验显示了 RTMCE 在检测 CAD 具有等效敏感性和特异性，但在随后一项较大试验中，其他中心的所有图像均盲目读取，而且当使用冠状动脉造影作为参考标准时，MCE 的敏感性优于 SPECT。MCE 优越的敏感性似乎体现在：（1）与 SPECT 相比，MCE 具有更好的空间分辨率⁴⁸，以及（2）血管扩张剂负荷 SPECT 仅评估毛细血管血容量，而 MCE 同时检测毛细血管血容量和毛细血管血流速度⁸⁸。而后者正成为 CAD 一个更敏感的标记物。与 SPECT 相比，早期检查血管扩张剂负荷 RTMCE 的预后价值的回顾性研究阐明 RTMCE 有更高的预测价值³⁹。为了在血管扩张剂负荷期间同时评估灌注和功能，需要高剂量血管扩张剂（0.84 mg / kg 在 6 分钟内输注）。根据二十多年来发表的研究成果，包括几千名患者（主要是欧洲研究），高剂量潘生丁（有或无阿托品共同给药）用于局部室壁运动评估对 CAD 的诊断和预后价值已经达成共识。因此，当使用 RTMCE 同时评估灌注和功能，经验性以高剂量潘生丁进行。在这种情况下，一直研究表明增加灌注分析与单独使用局部室壁运动分析相比可提高 CAD 检测的总体准确性，对检测出冠脉造影示中度（50%-70%）狭窄具有更大的诊断获益。精确度的提高主要是得益于敏感性的提高。与需求负荷类似，改善的敏感性似乎与缺血性瀑布的级联效应相关⁸。此外，静息非缺血性室壁运动异常（如左束支传导阻滞）的特异性患者群⁴⁸，与放射性核素显像相比，RTMCE 能够提高对缺血的检测，因此可能特别适用于这种情况，同样在起搏心律患者类似。腺苷和瑞格腺苷都是非常有效的血管扩张剂，其诱导的缺血相关 RWM 异常以检测 CAD 的准确性似乎相似^{47,54}。

从预后的角度来看，单中心研究清楚地表明潘生丁增加预后的价值^{55,67,71} 并且在一项研究中，腺苷⁸⁹ 灌注成像预测心脏联合终点优于单独使用局部室壁运动分析的。一项> 1,000 名患者随访> 2 年的研究显示，硬心脏事件（死亡或心肌梗死）也可能比单独使用局部室壁运动分析评估有更好预测价值^{55,67}。在各种这些情况下，在不存在局部室壁运动异常的情况下，在相当大比例的患者中观察到缓慢推注或连续输注 UEA 期间延迟再充填，并且似乎对预测随后的死亡和非致死性心肌梗塞具有独立的预后价值。应用大剂量潘生丁灌注负荷超声心动图的 1,300 名患者的 5 年随访数据表明，灌注与局部室壁运动分析相结合可获得更多的预后信息⁹⁰。

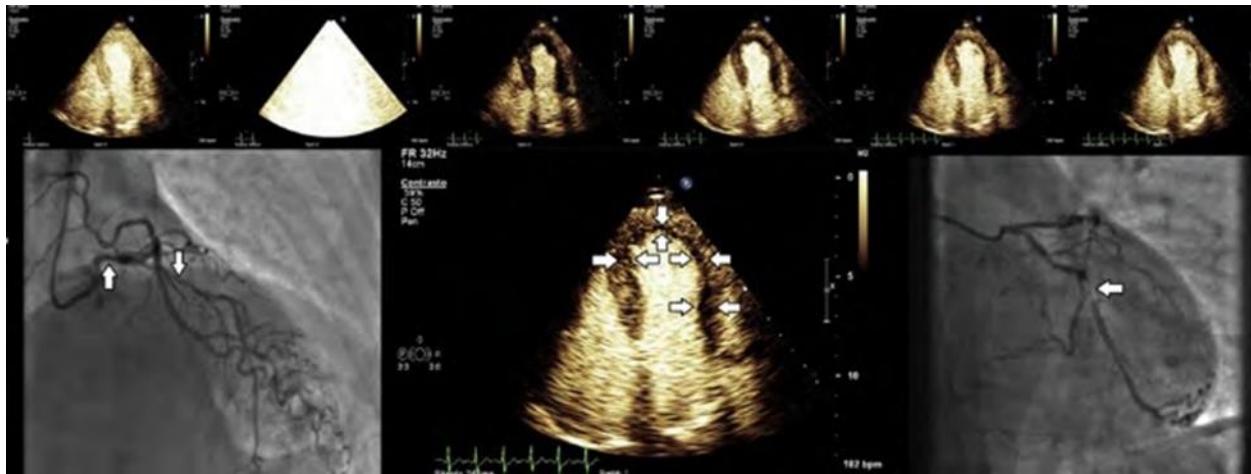


图 7. 负荷 RTMCE 潘生丁诱发的前侧壁和心尖部灌注缺陷（箭头）的例子。上排图片显示了在高机械指数脉冲闪击破坏之后这些节段的延迟充填灌注（上一秒）。相应的冠脉造影图（左下和右）显示左前降支和左回旋支冠状动脉区（箭头）的血管造影病灶（视频 10，在 www.onlinejase.com 获取）。

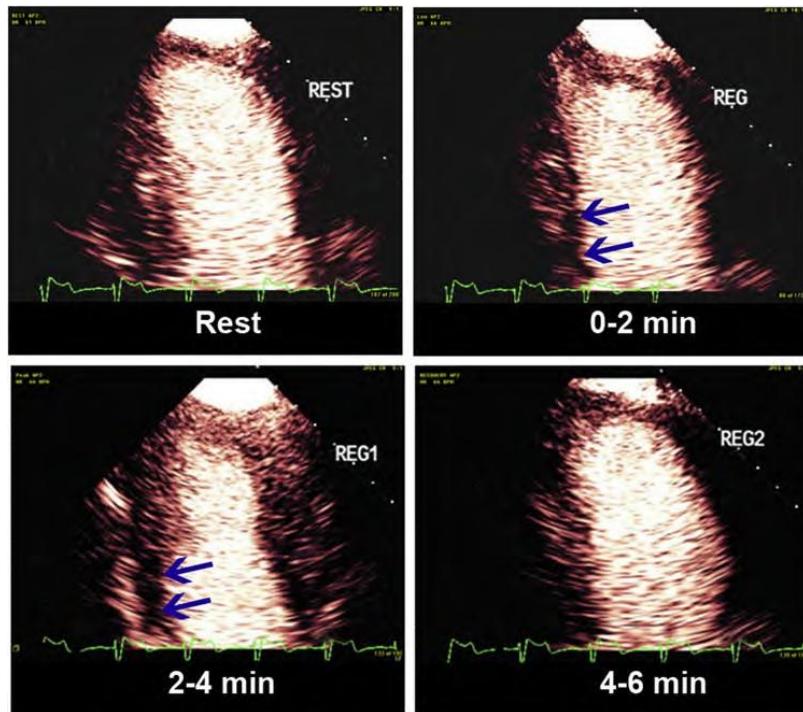


图 8. 在推注 400mg 瑞加德松诱导后 0 至 2 和 2 至 4 分钟（箭头）基底段至中下璧节段心内膜下的灌注缺损。REG，推注瑞加德松的 2 分钟内成像; REG1，推注瑞加德松后 2-4 分钟成像; REG2，推注瑞加德松后 4-6 分钟成像。

当使用血管扩张剂负荷时，使用高机械指数闪击破坏再充填技术是必不可少的，并且该技术可能比在需求负荷时更重要，即使没有利用这种高机械指数破坏技术，灌注缺损可能更容易变得明显，因为氧耗显着增加。使用血管扩张剂负荷的 RTMCE 可用定量技术进行评估，并允许测定心肌血流量及其负荷/静息比值（血流储备），尽管对于该技术的可行性存在一些争议，总体认为与其他可选择的技术相当^{43, 44, 61}。

视觉定性分析更容易被学习和减少劳动强度（图 7 和 8，视频 10；可从 www.onlinejase.com 获得）。以下经验法则可以解释：使用 2D 超声探头进行静息再充填应该在高机械指数脉冲闪击破坏后 5 秒内，在负荷状态下 2 秒内再充填（视频 6 和 7；在 www.onlinejase.com 获取）¹。

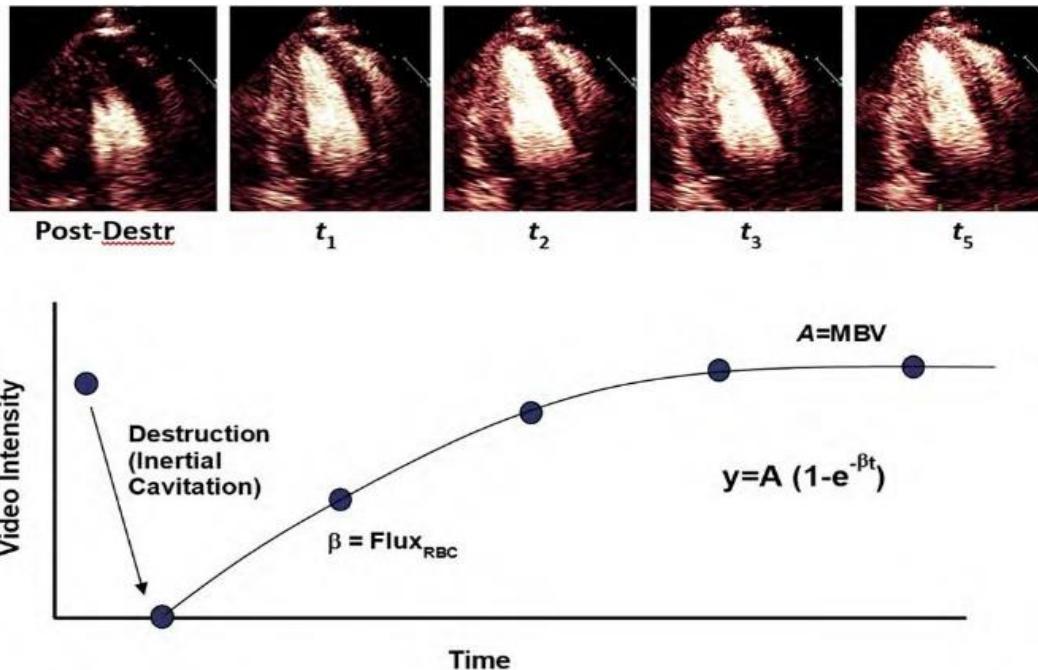


图 9. 心肌声学造影心动图灌注成像序列的图解。第一幅图像示破坏性脉冲序列之后，来自心肌的造影信号被完全消除。随后收缩末期的几帧 (t_n) 显示由于将微泡充填到心肌微循环中而引起的心肌造影信号的逐渐增强。图示的动力学模型是由速率常数得出的红细胞通量速率 (Flux_{RBC}) 和由造影信号强度 (A) 得出的心肌血流量。Post-Destr，在高机械指数脉冲后即刻的收缩末期图像。

灌注定量. 在进行心肌造影超声心动图灌注成像时，如评估再灌注治疗对心肌梗死的疗效或评估心肌存活情况，会出现“有或无”两种灌注情况。对于这些情况，我们只需要评估微血管是否完整^{91, 92}。在 MCE 中，通过一次注射和连续输注 UEA 已经可以进行心肌血流量和容量的定量评估。这种单次注射并测量造影剂首次通过心脏的情况的技术已在其他无创成像技术时一起使用，并已经应用于 MCE⁹³。然而，这种方法并不推荐用于 MCE，因为难以做到（1）在造影剂首次通过心脏时对整个心脏进行成像或（2）充分考虑到在造影剂从静脉转运至全身时的扩散与分布。为此，我们对 MCE 的灌注成像技术进行了改进，通过测量灌注成像的两个主要参数：（1）灌注活跃的微血管单位的实时数量（微血管血流量 [MBV]）（2）通过这些微血管的血流速度⁹⁴。这些参数的测量依赖于超声能量可影响微泡完整性这种独特能力^{94, 95}。大于 0.8 的高机械指数可破坏微循环内的微泡，从而消除它们的增强信号。微泡再入微循环的局部时间强度分析可评估微泡再填充的速率和程度，这分别反映了微循环通过速率和心肌血流量 (MBV)（图 9）。这个方法推荐使用于（1）通过连续注射来维持循环中稳定的微泡浓度；（2）仅使用几个高能量的“闪击”信号（避免影响循环的浓度），（3）仅分析心脏

收缩末期（消除来自心肌内大血管的信号）^{96, 97}。写作组发现，小剂量单次注射 UEA 并进行缓慢盐水冲洗，在注射后的一段时间内微泡浓度符合稳态动力学，且在临床中已用于检测信号再填充和 MBV^{53, 55}。去除本底影响的信号强度数据可以拟合成指数方程： $y=A(1-e^{(-\beta t)})$ ，其中 y 是任何时间 t 的造影剂信号强度， A 是造影剂到达平台期的信号强度，与 MBV 相关，速率常数 β (sec^{-1}) 反映通过微循环的微泡的速率⁹⁴。血容量和血流速度的乘积 ($A \cdot b$) 是心肌血流量的半定量指数，而绝对血流量可以通过将 A 值推导得到绝对的 MBV。

定量分析血流量或者血流储备已经被用来与正电子放射断层造影术，定量冠状动脉造影，多普勒血流导丝和 SPECT 等技术对比^{51, 98-100}。通常认识到， b 值在检测局部缺血时比 A 值具有更好辨识的差异，因为在疾病过程中 b 值能在更早期测量而 A 值测量时（例如衰减）伪影的可能性更大（图 10）¹⁰¹。通过上述参数的分析对心肌灌注进行全面的定量评估，通常会涉及绘制大的感兴趣区域，而选择的区域为冠状动脉主要灌注区域或者标志性心肌所分割产生区域。

一个重要的局限性是，一个小面积内的节段重度缺血的可能与一个大面积的轻度缺血得到相同的数据。因此，建议进行数据定量分析时同时对灌注异常的空间范围进行定性评估，评估内容为涉及的节段的数量以及血流量异常的心内膜下室壁定位。

与血管造影或其他非侵入性成像技术相比，定量或半定量负荷-静息 MCE 对于 CAD 已证实具有更良好的诊断性能¹⁰⁰⁻¹⁰²，meta 分析显示其敏感性和特异性超过 80%⁴³。对于 LVEF 降低的心力衰竭患者，定量 MCE 被证明能够区分缺血性和非缺血性病因¹⁰³。定量 MCE 还

可以为缺血性心脏病、确诊或疑诊 CAD 和正常左心室功能的患者提供预后信息，并优于定性分析⁸⁹，且已用于评估非缺血性和高血压性心肌病，应激性心肌病患者的微血管功能障碍，以及为胸痛和负荷试验阳性但冠状动脉造影无梗阻性 CAD 的患者提供预后信息^{62, 104-106}。

对于 CAD 的检测，到达稳定时期的强度比（负荷/静息）没有用处，但 $a \cdot \beta$ 或 $A \cdot b \geq 2$ 在区分正常和异常心肌血流储备方面似乎具有相同的预测价值⁴³。尚不清楚检出无心表大冠脉 CAD 的微循环障碍患者是否具有预后的价值。

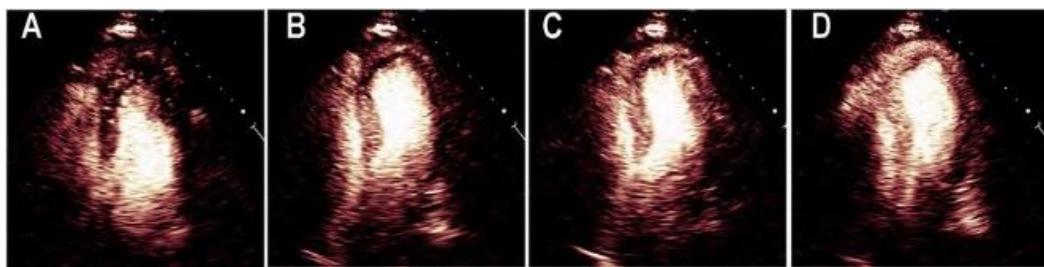


图 10. 在收缩末期检测到的室间隔远端，心尖和侧壁远端灌注缺损的一个例子，主要表现在高机械指数脉冲闪击破坏后的再充填阶段。（一）高机械指数脉冲破坏后再充盈阶段早期和晚期（B, C）。在高 MI 脉冲破坏 5 秒后的平台期（D），充盈缺损不再明显。基底前外侧节段最可能表现出衰减。

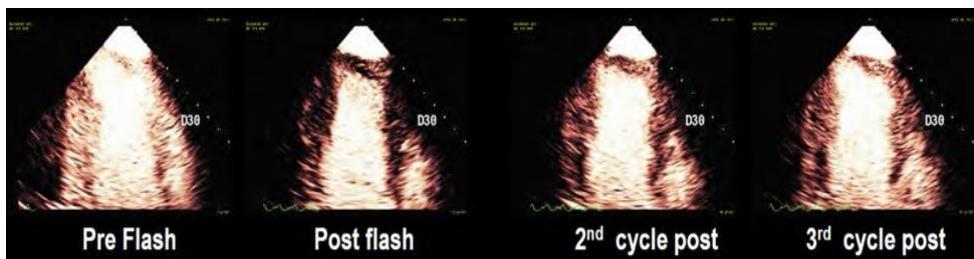


图 11. 评估多巴酚丁胺负荷期间 RTMCE 收缩期灌注的一个例子。请注意，收缩末期的再充填发生在 2 秒内，在这一例子下是在高 MI 脉冲后的第三个心动周期。注意下壁基底段和前壁基底段的一小部分发生了衰减。

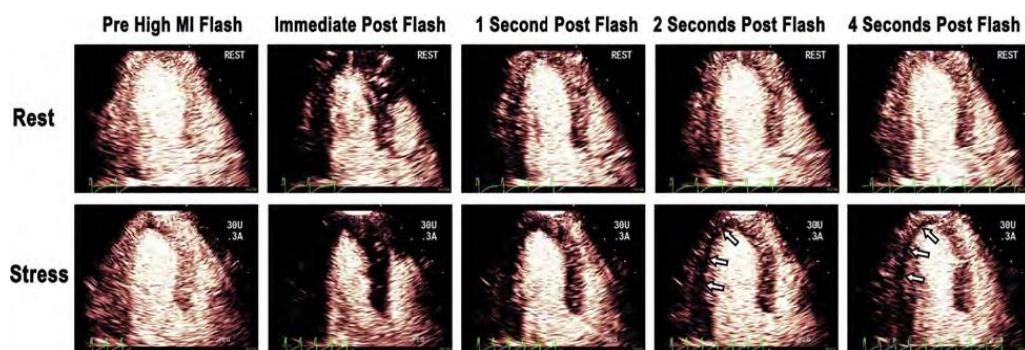


图 12. 在左回旋冠状动脉区域中的负荷诱导的灌注缺损的示例（箭头）。请注意，心尖长轴切面中基底至中间下外侧节段内心肌收缩末再充填在静息状态下是正常的，但在多巴酚丁胺负荷成像期间延迟（箭头）。

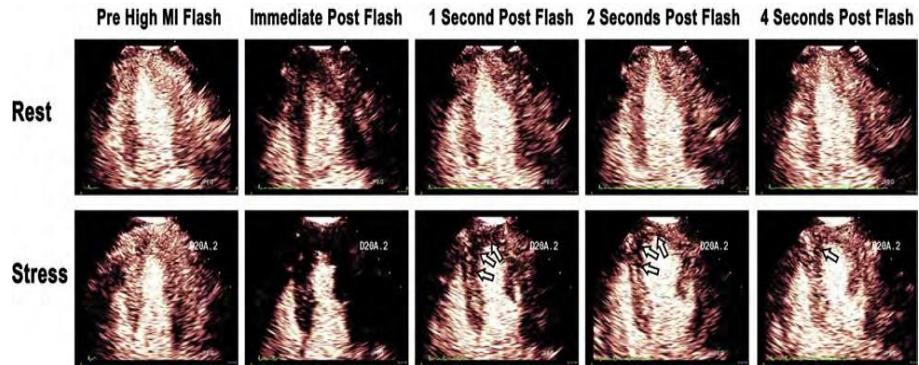


图 13. 在左前降支冠状动脉 (LAD) 区域中的负荷诱导的灌注缺损的示例 (箭头)。请注意, 心尖四腔切面内 LAD 区域内的收缩末期再充填在静息条件下是正常的, 但在多巴酚丁胺负荷成像过程中在 LAD 区域 (箭头) 延迟。

使用 UEA 进行负荷超声心动图要点和建议

1. 在任何冠状动脉区域内, 无法使用静息超声心动图实现足够的节段可视化时, 应使用 UEA. (COR I, LOE A)
2. VLMCI 成像是首选的成像模式, 应使用间歇性高机械指数脉冲 (MI 0.8-1.0 时 5 至 15 帧) 以获得均匀的 LVO 并分析局部室壁运动 (COR IIa, LOE B-R)。
3. 以 3 至 5 mL / min 的稀释 UEA (Definity 为 3%-5%, Optison 为 10%) 连续注射或小剂量单次注射 (Definity 为 0.1-0.2 mL, Lumason 或 Optison 为 0.3-0.5 mL) 进行造影时, 应在 10 秒内应用 5 至 10 mL 生理盐水冲洗来减少声影, 并在图像采集期间保持静态浓度的微泡 (COR I, LOE EO)。

第 4 至 7 条建议适用于已接受 UEA 灌注成像技术的培训人员

IV. D. 血管成像: 颈动脉, 股动脉, 主动脉和内移植物。

UEA 在血管成像的应用继续快速增长 (表 5), 包括颈动脉, 外周动脉, 主动脉, 人工血管和血管内移植物的成像^{107,108}。与心脏应用类似, 微泡可以充当血池增强剂以更好地观察血管结构和血流 (通过 B 型灰度成像和彩色和频谱多普勒技术) 以及对滋养血管的灌注成像, 动脉粥样硬化斑块新血管形成和周围肌肉灌注成像。

颈动脉。 在大多数情况下, 对于颈动脉的标准超声成像来说, 不需要 UEA 来确定狭窄严重程度。然而, 当超声成像不理想时, 颈动脉腔的对比增强可能有助于更好地描绘斑块和溃疡, 并有助于确定病变的严重程度。具体而言, UEA 在选择病例中可用于区分严重狭窄病变

4. 尽管使用 UEA 进行灌注成像是超适应证应用的, 但是由经过培训的人员在正确的环境下使用时, 可以提高心肌缺血和存活心肌的检测。

5. 如果进行心肌灌注成像, VLMCI 灌注成像应在需求负荷下使用实时高机械指数闪击破坏再充填技术, 同时进行灌注和室壁运动评估 (COR IIa, LOE B-R)。

6. 在 DSE 期间应考虑使用 RTMCE 结合 RWM 分析及灌注分析, 最大限度地提高检测 CAD 和预测临床预后的敏感性和准确性 (COR IIa, LOE B-R)。

7. 使用标准剂量 (0.56 mg / kg) 或高剂量 (0.84 mg / kg 潘生丁) 血管扩张剂进行 RTMCE 时应评估心肌灌注和局部室壁运动以最大化 CAD 检测的敏感性 (COR IIa, LOE B-NR)。

8. 使用腺苷和瑞格替尼时应进行 RTMCE 以最大化局部室壁运动和心肌灌注的测试敏感性和特异性 (COR IIa, LOE B-NR)。

9. 在静脉输注或静脉多次注射 UEA 后观察到均匀的心肌造影时, 应调整高机械指数脉冲以清除心肌造影信号, 同时不会有过多的心腔微泡被破坏。高机械指数的脉冲应该是 0.8 到 1.2。应该调整闪击帧的数量以清除心肌造影剂, 同时最大限度地减少心腔破坏。

10. 在任何形式的负荷成像过程中, 二维成像平面的再充填应该是一致的, 并且在静息状态 5 秒内、在负荷状态下 2 秒内再充填。图 11 显示了高机械指数脉冲后正常的静息状态和负荷后的再充盈情况。图 12 和 13 是在多巴酚丁胺负荷期间不同冠状动脉区域中诱导的心肌灌注缺损的例子。

11. 定量 MCE 似乎在成像分析外具有附加价值, 可用于检测由于 CAD 而导致的心肌血流异常, 但需要专门的软件, 能够在短暂的高机械指数脉冲破坏后分析收缩末期心肌血流恢复的动力学。只有市场上出现了有用且易于获得的软件时, 才推荐用于临床应用。写作组建议所有供应商在其系统上开发定量软件, 以分析任何选定区域内的高机械指数脉冲后的再充填速率和平台期强度。

和完全性颈动脉闭塞（视频11；在www.onlinejase.com获取），从而影响患者的治疗^{109,110}。数据继续关注UEA评估滋养血管和颈动脉斑块新生血管形成（图14，视频12；在www.onlinejase.com获取），这可能反映斑块的不稳定性和易损性¹¹¹。

虽然研究显示斑块内的对比信号强度与随后的组织学检查之间具有良好的相关性^{112,113}，但是在推荐更多的常规使用之前，需要大量的前瞻性研究来评估超声对比新血管斑块形成的预后意义。

股动脉和周围动脉疾病. UEA在股动脉和外周动脉疾病

(PAD) 中的使用受到限制。在医源性股动脉假性动脉瘤的情况下，超声增强已被证明可用于描绘血流和引导经皮凝血酶闭塞¹¹⁴与MCE心肌灌注成像类似，UEA也可用于评估周围动脉疾病的慢性期骨骼肌灌注和血流储备¹¹⁵。由于缺乏评估PAD组织灌注的技术，增强超声检查将有潜力成为评估患者肢体灌注的主要技术。

主动脉病理学和人工血管. 在过去的二十年中，血管内技术取得了进展，对于许多需要干预腹主动脉瘤的患者而言，血管内主动脉修复的效果与开腹修复相当。

表 5. 当前和新兴的血管相关应用

颈动脉	管腔乳化，以更好地描绘斑块的特点，包括溃疡和管腔通畅（没有完全闭塞） 评估滋养血管和颈动脉斑块新血管形成（新兴）
股动脉	流入股动脉假性动脉瘤的鉴别及经皮凝血酶栓塞指导
PAD	PAD患者骨骼肌灌注和血流储备的量化（新兴）
主动脉病理学和移植	在怀疑主动脉夹层的情况下识别内膜瓣，并划定真假腔；鉴别移植植物渗漏/假性动脉瘤
主动脉腔内血管移植	血管内主动脉修复术后内漏的检测（新兴）

IV. E. 对比超声心动图在重症和急诊情况下的应用

重症监护. 如下所述，2007年美国FDA向UEA管理部门发布了黑框警告和多种疾病状态禁忌症，随后公布了UEA在超声心动图中临床应用的ASE共识声明¹。这些疾病状态禁忌症（急性心肌梗塞或急性冠状动脉综合征，恶化或失代偿性心力衰竭，严重室性心律失常，或基于QT间期延长以及呼吸衰竭，严重肺气肿，肺栓塞的高度心律失常风险患者或其他可能导致肺动脉高压的病症）基本上排除了绝大多数重症监护室（ICU）患者行心脏超声造影。在一项研究中，超过58,000住院患者接受了造影超声心动图检查，其中67%进行了一项或多项诊断¹¹。虽然这些疾病状态禁忌症随后被FDA取消，但每种市售UEA的当前处方信息都警告有这些诊断的患者可能会增加严重心肺反应的风险。然而，由于患者相关因素，包括机械通气，伤口敷料和患者定位困难，ICU患者的超声心动图常常在技术上困难，强调了对于这个患者群体中UEA的特殊需要。尽管以前的研究记录了UEA在改善ICU患者基线技术难度研究

主动脉血管腔内修复后监测包括血管内漏，这是该手术最常见的并发症。内漏可能导致动脉瘤囊内高压，可能导致扩张和破裂。尽管计算机断层扫描（CT）仍然是内漏检测的黄金标准，但多普勒超声检查具有优势，包括缺乏肾毒性造影剂和电离辐射¹¹⁶，以及实时介入放射学治疗程序以无创监测内漏的潜力。UEA现在作为CT的可行替代物出现，由此在对比剂施用期间在剩余动脉瘤囊内检测到的微泡指示内漏（图15，视频13；在www.onlinejase.com获取）。研究已经证明对于内漏的检测具有高敏感性和特异性，对比增强超声与CT相比可以检测和分类内漏¹¹⁶⁻¹¹⁸。

尽管CT和TEE是检测A型主动脉夹层最常见的诊断方式，但主动脉的对比增强可以帮助区分TTE和TEE上真正的内膜瓣与线状伪影。在主动脉夹层患者中，对比增强也可以帮助描绘真腔和假腔（视频14；可在www.onlinejase.com上获得）。在第一次扫描期间需要对对比剂的首过效应进行成像，以描绘真腔和假腔中的差流，避免由对比剂的IV注射量过大或速度过快造成的衰减。

中的图像质量，但在2008年共识声明发表时，预后数据是缺乏的¹。

继2007年FDA黑框警告后，FDA和UEA制造商合作设计了两项超声心动图结局研究。首先，接受Optison TTE检查的2900名危重病患者与11,600名接受非增强超声心动图检查的患者倾向匹配。18两组的短期死亡率无差异（优势比[OR]，1.18；95%CI，0.82-1.71；P = 0.37）。在另一项更大规模的研究中，16,217例接受Definity造影超声心动图检查的危重患者与16,217例接受非增强超声心动图检查的患者相比较。23-48小时时，心脏超声造影组的死亡率显著降低（1.7%比2.5%；OR = 0.66；95%CI，0.54-0.80）。虽然没有直接的证据表明造影超声心动图在这种死亡率差异中起了一个因果作用，但是对这些危重病患者进行早期和更准确的诊断测试有可能导致更早期提供药物治疗。

Kurt等人的研究数据支持这一论点²⁶。连续632例技术难度较大的超声心动图检查患者也接受了UEA的第二次检查。UEA使用将技术上困难的研究比率从86.7%降低到9.8%，并导致几乎所有研究患者转换为诊断质量的超声心动图。这导致了35.6%的患者发生了显着的管理变化（避免了下游诊断测试，重要的药物变化或两者）。这种影响在外科ICU患者中最大（n = 102），其中使用UEA导致63%的患者发生显着的管理变化。尽管UEA在重症监护研究中的益处主要在于改善局部和全面左心室收缩功能分析，但可以在具有困难窗口的患者中获得的附加信息包括增强的跨瓣膜多普勒信号用于压力梯度估计以及任何心内膜的检测和占位性病变^{1,38}。

超声心动图在急诊的应用

大多数胸痛急诊患者心电

图没有明显的ST段抬高，并且许多急性心肌梗死患者未能描述典型的心绞痛胸部不适。另外，常规心脏生物标志物评估对于检测急性心肌梗塞早期心肌坏死的敏感性较低。鉴于这些局限性，超声心动图评估室壁增厚率和心肌灌注（图16）已被认为传统评估疑似心肌缺血急诊患者的辅助手段¹¹⁹，并且超声心动图在2011年超声心动图适用标准中被批准用于该适应症¹²⁰。在2008年美国超声心动图协会共识声明之前发表的研究表明，即使在没有心脏生物标志物数据的情况下，在因胸痛就诊的急诊患者中使用心肌造影（区域功能和心肌灌注的评估）不仅显著增加诊断价值，并且增加短期，中期和长期预后的评估价值¹²⁰。最近，Wei等⁵⁹研究了1166名长期胸痛的急诊患者。在这些患者中建立了一种风险模型，其包括心电图，超声心动图的区域性室壁运动和超声心动图心肌灌注评估，然后在随后的720名患者中进行一系列验证。

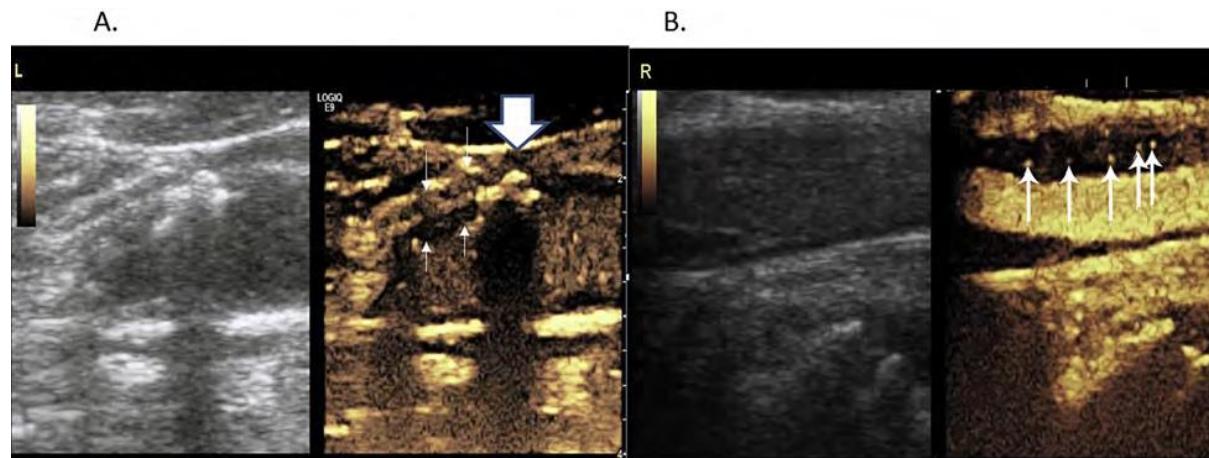


图 14. 颈动脉B型超声图像和对比增强低MI谐波图像在钙化颈动脉斑块（大箭头）（A）和最小斑块新生血管形成（细白色箭头）患者中并排排列的示例。第二个患者（B）具有更广泛的外膜斑块新生血管形成延伸到内膜（白色箭头）（视频12，在www.onlinejase.com获取）。



图 15. 腹主动脉瘤主动脉支架植入后74岁男性状态下髂分叉的短轴视图（白色箭头）。UEA增强图像显示在移植物分叉处位于下方和后方的2型内漏（黄色箭头）。动脉瘤囊的其余部分充满有组织的血栓（视频14，在www.onlinejase.com获取）。

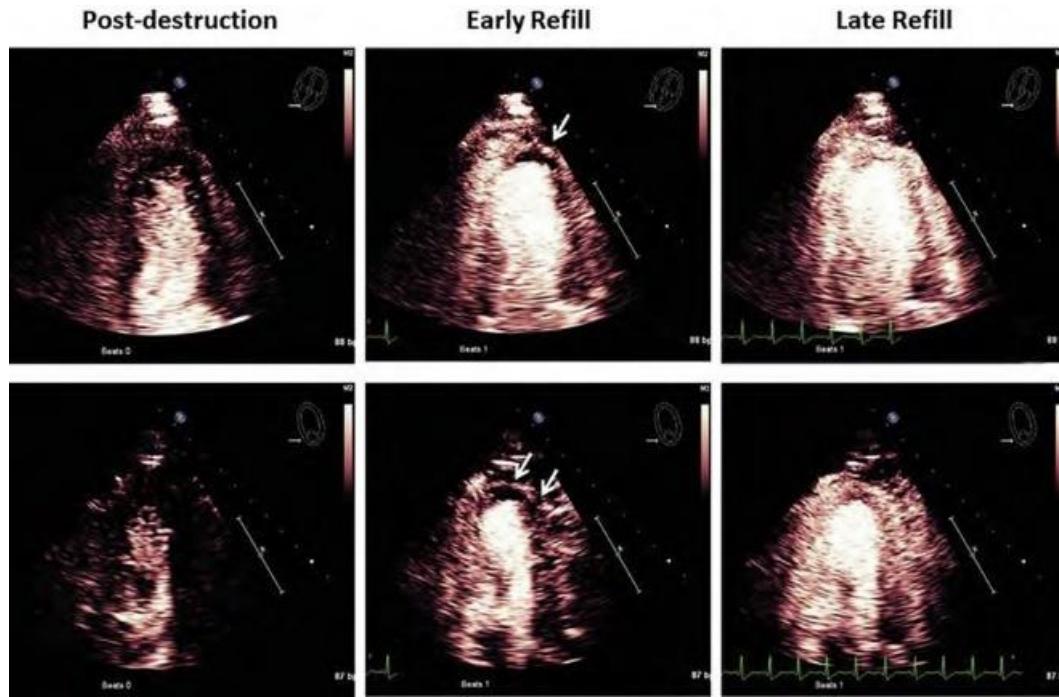


图 16.一例既往进行了冠脉旁路搭桥的胸痛患者心电图无法提供诊断证据的心肌造影超声心动图，收缩末期获得的心尖四腔（上）和两腔心切面图（下）。图像是在高机械指数脉冲处理（左）之后立即、在微泡再充填的早期或晚期获得。早期灌注图像显示延迟微泡再充填在前壁，心尖和侧壁远端区域（箭头）相对较少。在后期灌注图像（高机械指数脉冲处理后> 4秒）中可以看到近乎完全的微泡再充填。随后发现左冠状动脉前降支的旁路移植血管闭塞。

具有正常心肌灌注和异常区域性室壁运动（优势比：3.5, 95%置信区间：1.8–6.5; P < .001），异常心肌灌注和异常区域性室壁运动（优势比：9.6; 95%置信区间5.8–16.0; P < .001），在预测非致死性心肌梗死或心脏死亡优于心电图ST段异常（优势比：2.9; 95%置信区间：1.7–4.8; P < .001）。

此外，Wyrick等⁶⁰评估了957名怀疑有心肌缺血无心电图诊断证据的急诊患者接受心肌造影的成本效益。尽管这些患者中有67%按照传统的临床诊断标准（病史，体格检查，心电图和心脏生物标志物）的平均值住院费用为5000美元，笔者认为通过并入心肌造影检查可为每个病人节省900美元。523例患者的心肌造影检查结果正常，并且由于其后续心脏事件发生率低

（0.6%），就可以直接从急诊出院，使整体入院率降低至45%。

评估ST段抬高型心肌梗死后的微血管阻塞。声学造影已被应用于评估ST段抬高型心肌梗死（STEMI）紧急处理后静息微血管血流量^{56,121}即使在梗阻血管早期成功重建后，已梗死区域内静息微血管的持续灌注缺损对于不良左心室重建和再发心脏事件（死亡和再次心梗）有独立的预测价值。尽管数据有限，极低机械指数下心肌造影成像似乎可以达到同时评估ST段抬高型心梗后的患者出院前预后的两项重要测量指标：评估左心室收缩功能和微血管阻塞程度。

尽管通过现时的经皮介入技术可以重建血管造影正

常的心外膜血流，但微血管阻塞仍可能存在于相当大比例的患者中，并对预后也相当重要（图17）。

UEA在重症监护和急诊中的要点和建议

1. 鉴于对患者处理的显著影响以及与降低死亡率的相关性，所有技术性困难的重症监护和急诊患者都推荐使用声学造影剂，以更快、更准确地诊断可能危及生命的疾病，并减少下游疾病诊断学检查的需求。心肌造影超声心动图不应在特定疾病的诊断或出现并发症时被停用(COR I, LOE B-NR)。
2. 在怀疑有心肌缺血（并缺乏心电图证据）的急诊患者中，使用声学造影进行区域功能评估会增加诊断和预后价值（超过传统的临床和心电图评估）并可能降低医疗费用(COR I, LOE B-NR)。
3. 在怀疑有心肌缺血（并缺乏心电图证据）的急诊患者中，使用心肌造影进行心肌灌注评估会增加诊断及预后价值（超过传统的临床，心电图和区域功能评估）并可能降低医疗费用。在有条件的中心，超声医师和临床医师具备操作和解读心肌灌注检查专业技术，那心肌造影应该作为考虑(COR IIa, LOE B-NR)。

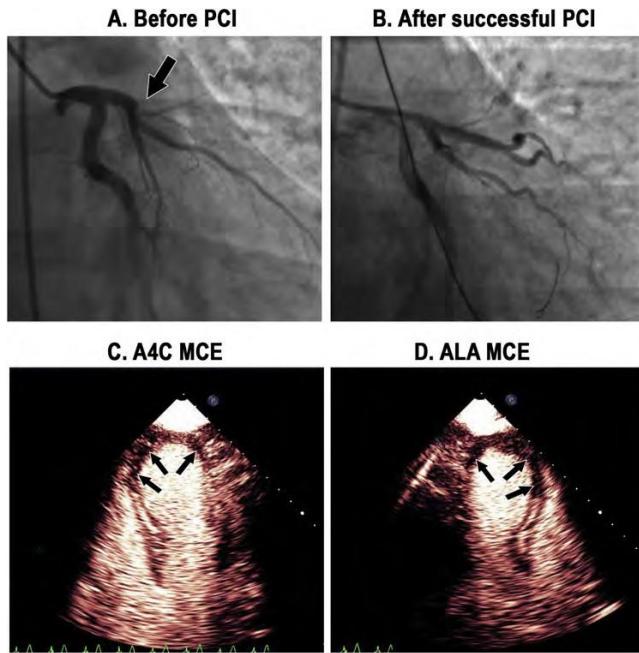


图17. 左前降支动脉 (LAD) 病变成功经皮冠脉造影介入治疗术后持续微血管阻塞的例子 (A, B)。在PCI成功24小时后, UEA输注期间, 在心尖四腔 (A4C) (C) 和长轴 (ALA) (D) 切面 (箭头) 中指出的左前降支支配区域仍然存在较大的微血管充盈缺损。

IV. F. UEA 在先天性心脏病和小儿超声心动图中的应用

尽管UEA应用在成年人应用上非常有效,但在儿科的使用非常有限。此外, FDA尚未批准任何商用UEA用于小儿心脏成像(虽然Lumason已被批准用于小儿肝脏成像)。关于UEA的小样本研究报道了儿童和青少年使用UEA后具有临床意义^{30, 122, 123}。这些研究表明,在患有先天性心脏病(CHD)的患者中,UEA改善了左右心室节段性室壁运动的可视化,从而能更好地量化静息时和生理或药物负荷期间的心室功能。使用UEA增强多普勒信号有利于定量先天性心脏病患者的右心室收缩压,与成年人一样,使用UEA进行RTMCE可以在分析室壁运动的同时测量右心室和左心室MP^{30, 56, 122, 123}。

与一般看法相反,年龄较大的儿童在技术上可能对使用TTE成像具有更大挑战。由于的胸壁问题以及心脏形状的改变导致的超声窗限制,之前进行过心脏手术的先天性心脏病患者的挑战性相对会更大。由于之前的外科手术和肥胖导致的青少年和年轻成人的困难超声窗频率增加,在先天性心脏病患者中进行涉及冠状动脉操作的外科手术的次数增加,在获得性心脏病(例如川崎病)中对于评估缺血的需求增加,以及无辐射暴露技术的需求增加等原因,UEA在静息和负荷超声心动图有可能在儿童人群中增加(甚至是仅用于LVO)

30°。

在先天性心脏病患者中在手术修复后通常分流会消失,因此存在长期的右向左分流是非常罕见的,然而,在有交通的情况下,可能会发生右向左分流,肺动脉高压,右心功能不全或右心室顺应性减弱。因此在一些双心室或单心室的先天性心脏病患者,由于技术原因,无法很好地发现右向左分流的实际部位。心脏内的分流可能会因分流位置和分流量不同因人而异。尽管右向左分流的禁忌症最近已被消除,但FDA警告的一开始的意图是针对在一些严重类型的先天性心脏病中可见较大的右向左分流³⁸,尽管取消了这一警告,但本研究组建议进一步研究,以记录UEA在这一特定患者群体中的安全性。如下所述,在撰写本文件时,还没有评估儿科患者安全性的前瞻性试验完成,目前有一项关于Lumason在儿科超声心动图(ClinicalTrials.gov标识符NCT02282163)中的安全性和有效性的3期多中心临床评估正在进行。在不久的将来,随着儿科UEA临床应用的增加可能会给以后的研究带来更多的经验和安全数据。

目前还不清楚,一旦UEA获得批准,儿科最终的UEA使用率将是多少,但由于儿科患者早期先天性心脏病手术修复率的增加以及肥胖患病率的增加,预计会增加UEA使用率。笔者建议儿科UEA使用的培训与成人培训一样,需要在超声心动图III级培训的心脏病专家的

监测下进行50次UEA的使用，因为这些专家在UEA应用方面经验丰富。目前儿科使用UEA研究的年龄下限为5岁，目前还没有关于5岁以下人群安全性的研究。

UEA用于儿科成像的要点和建议

1. 虽然 UEA 在儿童和青少年中的应用未经批准，但对于 5 岁及以上的孩子而言应用 UEA 是安全的，在应用时应考虑多普勒信号是否不足（见 2008 年 ASE 共识文件的 A.1.v 节）以及在不能采用标准组织谐波成像对区域性左心室或右心室进行壁运动分析。而应该使用 VLMI 成像技术来优化图像(COR IIa, LOE B-NR)。
2. 对于卵圆孔未闭和小的右向左分流的儿科和成人患者，应用 UEA 是安全的。而对于儿童和成年人大的从右到左分流需要进一步进行安全性研究。

V. 成人超声造影的安全性和适应症的更新

表 1（超过1,000名患者的研究）和表 2（较小的重点研究）显示了自2008年以来已发表的大量文献^{7-10, 12-17, 19-24, 28-34, 60, 123, 124}。这些研究包括UEA在不同地方的使用：住院患者，门诊患者和重症患者，在静息状态的成像以及运动或药物负荷超声心动图。大部分研究都是回顾性队列研究，其中大部分研究使用的是Definity或Optison这两种超声增强剂。表 1 中接受UEA的受试者总人数超过25万，其中包括了接受负荷超声心动图检查的患者，重症监护室患者和肺动脉高压患者。总体而言，与对照人群相比，心肌梗塞率和死亡率没有增加。表 2 列出了 2009 年以来发表的比较小的研究，其中评估了<1,000名的登记受试者使用超声造影的安全性。在两项单中心报告中回顾性回顾了危重病患者进行机械循环支持装置时使用UEA的安全性，预防措施和益处^{31, 32}。对于特定患者人群，在怀孕患者或<5 岁儿童中使用UEA缺少安全性。

自2016年以来，所有三家UEA厂家都宣布了FDA已将已知或可疑右向左，双向或短暂右向左心脏分流患者作为UEA使用的禁忌症去除。目前，已知或怀疑对全血，血液，血液制品或白蛋白过敏是使用Optison的禁忌症(表 3)。已知或怀疑对氟碳气体过敏是Definity的禁忌症(表 3)。

2014年10月，FDA 批准第三个超声造影就Lumason作为成人超声心动图显影不佳时进行左心室乳化并改善左心室内膜边界的描绘的第二选择⁴。2016年3月，Bracco诊断公司还宣布FDA已经批准Lumason于肝脏超声检查以鉴定成人和儿科患者的局灶性肝脏病变。尽管仅限于肝脏成像，但这一举措使得Lumason成为首个经FDA批准用于儿科人群的UEA。同时FDA还批准Lumason用于评估儿科疑似或已知的膀胱输尿管反流患者。对涉及在> 900名儿科患者中使用 Lumason 安全性

研究的已发表文献。只在一名儿科患者中报道了非致命性过敏反应³。目前，对于六氟化硫脂质微球成分过敏反应史或Lumason任何非活性成分过敏的患者，禁止使用 Lumason。

正如2014年ASE对比超声成像指南更新所述，这些最新的FDA变更遵循2008年至2011年为Optison和Definity所制定的其他安全标签变更³⁸。所有研究都表明，与UEA相关的发生危及生命的反应非常罕见，大约只有1/10000。ASE建议并由 Intersocietal Accreditation Commission负责制定了一项政策⁵，以便及早发现并快速处理这些急性和严重反应，这项政策的内容是包括超声技术员，注册护士，运动生理学家和医生都应该熟悉UEA过敏反应的早期识别和适当的治疗。ASE和Intersocietal认证委员会建议在使用任何造影剂之前制定了一些政策，并在实施过程中对这些人员进行了良好培训。在使用UEA的所有场所都应提供过敏试剂盒，并且在试剂盒上有明确的过期时间。肾上腺素注射液（例如，EpiPen；Mylan Specialty；Basking Ridge, NJ）是这些试剂盒中最重要的组分，可以在患者过敏性休克时挽救生命。大多数造影剂相关过敏反应发生在使用超声造影时和使用后的30分钟内。所发生的过敏性反应被认为是I型过敏反应，称为补体激活相关过敏反应，其特征为皮肤红斑，荨麻疹，皮疹，呼吸困难，咽喉紧绷，潮红以及吞咽困难和/或过敏性休克，其发病率很低，所报道的严重反应少于1/10000¹。使用Definity时有低概率发生临时性背痛，而通常在短时间内未经治疗能自发消退，其原因尚未了解，可能与脂质微泡在的滞留有关，白蛋白微泡例如Optison在肾小球毛细血管内的保留明显较少²⁴。

使用UEA安全性的建议

1. 丰富的文献（见表 1 和表 2）均表明了 UEA 在非妊娠成人中使用的安全性。自 2008 年 ASE 对比共识声明（表 6）以来，这些都得到了 FDA 对黑框警告修改的支持。
2. 虽然类过敏反应很少，但常规使用 UEA 的实验室应制定相应政策，以便对可能出现严重副作用的患者进行紧急救治。
3. UEA 可以安全地用于肺动脉高压和右向左分流患者（COR I, LOE B-NR）。
4. 在妊娠期或 5 岁以下的儿童中没有使用 UEA 的安全数据。因此，在安全数据出现之前，不推荐在这些人群中使用 UEA。

表 6. FDA产品标签改变, 2007 到 2017

年度	调整	备注
2007	FDA 发布黑框警告	虽然确切的原因并未被证实，但是因为UCA使用后短期内副作用的发生，FDA发布了黑框警告并增加肺高压和不稳定心肺疾病患者为禁忌症并且要求所有患者使用 UCA 后 30 分钟需要监测。
2008	黑框警告内容减少 仅限于监测	通过超声界对一系列发表文章的分析证实 UCAs 的安全性，FDA 修改肺高压和不稳定心肺疾病的禁忌症为对这部分患者进行相关监测 参考文献: postmarketing safety studies released: Kusnetzky et al.,10 Main et al.,11 and Wei et al.24
2011	Definity 的黑框警告在监测， 负荷试验中去除	Definity 标签在 FDA 分析风险研究的数据的研究后修改，包括去除在肺高压和不稳定心肺疾病患者使用 Definity 后监护的需要以及声明 Definity 在负荷试验的有效性及安全性并未建立相关数据 参考文献: Abdelmoneim et al.17 (PH safety), Gabriel et al.,8 Shaikh et al.,12 and Dolan et al.16 (stress testing safety)
2012	Optison 的黑框警告在监测， 负荷试验中去除	Optison 标签改变跟 Definity 类似 (2011). FDA 去除在肺高压和不稳定心肺疾病患者使用 Optison 后监护的需要以及声明 Optison 在负荷试验的有效性及安全性并未建立相关数据。 参考文献: Abdelmoneim et al.,17 Wever Pinzon et al.21 in PH
2014	FDA 批准 Lumason 在美国使 用	2014 年 10 月: Lumason 被 FDA 批准用于成人左室显影以提高心内膜边界检出
2016- 2017	关于右向左分流禁忌症 的黑框警告去除	2016 年 3 月: Lumason 获得 FDA 批准在成人或儿科肝脏疾病中应用 2016 年 10 月: Optison 标签改变去除右向左分流禁忌症，只剩下经动脉注射的警告 2016 年 12 月: Lumason 标签改变去除右向左分流禁忌症，FDA 另外批准其用于儿科膀胱返流的评估。 Definity 标签改变去除怀疑右向左分流，双向分流或短暂右向左心内分流的警告 参考文献: Kalra et al.33 and Parker et al.124 (safety in use with shunts)

CPD, 心肺疾病; CVD, 心血管疾病; PH, 肺动脉高压; UCA, 超声造影剂.

VI. 超声心动图室开展超声对比剂量的应用

医师

现行的超声心动图训练标准在 2015 年出版的 COCATS⁵ Task Force⁴ 文件中有详细描述¹²⁵。希望获得灌注成像技能的医师应在具有 MP 评估特殊专业知识专家的高容量中心进行额外培训^{1,38,126}。目前高级超声心动图训练标准正在编写，并将于近期出版。

在对局部室壁运动和射血分数进行床旁评估时，即使是经过超声训练的医师也常常面临困难心脏切面。医生需要进行关于如何使用对比超声使用以及如何分析对比超声图像的具体培训。关于这种培训的建议和标准将会有很多文件进行规范。

超声医师

2014 年 ASE 超声医师指南支持超声医师进行静脉注射培训以便于对比超声在医院和诊所的应用，以提高超声心动图的质量并提高效率³⁸。根据当地医院政策不同医疗中心对于符合进行静脉注射和造影剂使用标准有所不同。

在北美的大多数中心，建立静脉注射通道和造影剂注射将由注册护士，医学技术人员、采血员或培训医师进行，其中的一些站点增加了对超声医师进行静脉注射的许可³⁸。超声医师进行建立静脉通道和造影剂

注射的培训需要医院批准、无菌技术和静脉解剖学知识以及相关风险意识。虽然严重的副作用非常罕见，但在使用造影剂时应始终有医生在场。欧洲和加拿大的两项单中心研究表明，超声医师主导的对比超声方案减少了决定造影剂使用到造影剂注射的时间，可以减少潜在的成本节省，并且通过声学造影对比超声心动图提高了效率^{127,128}。这也强调了在对对比超声需求决策的认识培训必须成为超声医师教育的组成部分，并同时辅之以超声室执行对对比超声的常规管理。

推荐

- 希望独立进行造影超声心动图检查的医师必须接受具有 III 级培训的人员的监督培训和操作。灌注成像培训需要接受额外的关于静息和负荷灌注研究的操作和判读(COR I, LOE C-EO)。
- 为了提高超声室的操作效率，超声医师应该接受建立静脉通道和造影剂注射使用方面的培训。建议将此技能纳入超声医学课程(COR I, LOE C-EO)。

表 7. UEA 的新兴应用

	需要用到的微泡	需要用到的超声仪器	特殊应用
溶栓	商业化/靶向性	间歇诊断高机械指数脉冲	急性冠脉综合征, 缺血性卒中
分子成像	靶向/带有磷脂酰丝氨酸的商业化微泡*	血池清除后高机械指数成像	缺血记忆成像 斑块炎症 早期斑块形成 心肌炎/移植排斥
靶向药物/基因输送	商业化/靶向性	弹丸注射后间歇诊断高机械指数脉冲	动脉粥样硬化的 DNA/RNA 传输, 下肢缺血, 心肌再生, 靶向肿瘤治疗的抗血管新生
诊断超声介导空化效应	商业化	间歇诊断高机械指数脉冲	增加缺血下肢下游骨骼肌灌注 (镰状细胞病) 急性冠脉综合征后增加微循环灌注

DNA, Deoxyribonucleic acid; RNA, ribonucleic acid.

*Sonazoid 是唯一商业化的带有磷脂酰丝氨酸的微泡。

VII. 新兴应用

新兴应用详见 表 7。

VII. A. 声学溶栓

诊断性超声探头发出的间断性高机械指数脉冲超声溶解血管内血栓的潜能最初在犬动静脉移植血管血栓模型上得到验证。在这个实验中, 低机械指数脉冲成像探测移植血管中微泡的同时给予间断高机械指数脉冲(均<1.9)¹²⁹。高机械指数脉冲诱发了血管内的瞬时空化现象, 从而形成了流体喷射, 实现了机械溶解血栓¹³⁰。高机械指数脉冲在没有任何促纤维蛋白溶解、抗血栓或抗血小板药物辅助的情况下实现的血管再通, 这表明了体外实验观察到的高机械指数脉冲的空化和辐照效应是具有溶解血栓的能力的。这项研究促进了后续关于高机械指数脉冲对猪急性ST段抬高心肌梗死模型的微血管和心外膜下大血管血流的恢复功效的调查研究^{131, 132}。由于在诊断超声(DUS)检查时心外膜大血管不易观察, 于是这些研究使用了VLMI微循环成像来指导高机械指数脉冲的使用时机。即使存在胸壁组织的衰减, 这些研究同样证明了从诊断超声探头发出的间断性高机械指数脉冲可以增加心外膜冠脉再通率, 从36% (单独使用半剂量的组织纤溶酶原激活物) 到83% (同时使用诊断超声高机械指数脉冲结合微泡及半剂量组织纤溶酶原激活物)。此外, 使用诊断超声高机械指数脉冲时, 即使在未见心外膜冠脉再通的情况下, ST段回落 (指示微血管再通) 也可见, 这表明了血管活性调节介质在恢复微循环血流及在心外膜冠脉血栓溶解中也发挥作用。随后的对缺血性外周

血管闭塞的研究证实, 即使存在上游血管闭塞的情况下, 高机械指数脉冲能诱导一氧化氮的释放, 从而促进微循环血流的恢复¹³³。在急性ST抬高心肌梗死患者的初步临床研究中表明, 超声引导的诊断性高机械指数脉冲(3微妙脉冲持续时间)以及通过静脉注射商业获得性的微泡足够提高早期心外膜大血管再通率及恢复微循环血流(图 18)¹³⁴。目前正在进行的研究将检测诊断超声靶向超声溶栓技术在急性冠脉综合征和缺血性脑卒中应用中的安全性和有效性。

VII. B. 分子成像

虽然UEA是由作为游离的血管示踪剂微泡组成, 但可把特异性配体装配到其表面使其跟功能异常的血管内皮细胞结合, 通过特殊的造影剂增强模式显影, 从而达到诊断和治疗目的。常见方法是将一种新型的分子探针与传统的非侵入性造影方法相结合¹³⁵。虽然临床转化进展缓慢, 但分子成像在早期疾病诊断和指导选择性治疗中能有效提高治疗的效率和改善预后。分子成像技术也被应用于临床前研究, 以评估新治疗方法中靶向与非靶向的效应, 并确定干预的新途径。

靶向超声分子成像主要依赖于从几百纳米到几微米不等的几种不同类型分子靶向微泡对于不同疾病的位点的选择性滞留。对微泡外壳进行修饰是相对简单的试剂制备的基础, 使其在传统显影成像时产生高强度信号, 同时静脉注射后快速从循环中清除。后者尤为重要, 因为对于靶向滞留微泡的信号识别通常是在游离的未粘附微泡被循环清除后完成的。由于大部分声学造影剂均局限于血管腔内, 所以UEA主要是针对血管内或血管内皮细胞表面发生的病变或事件¹³⁶。

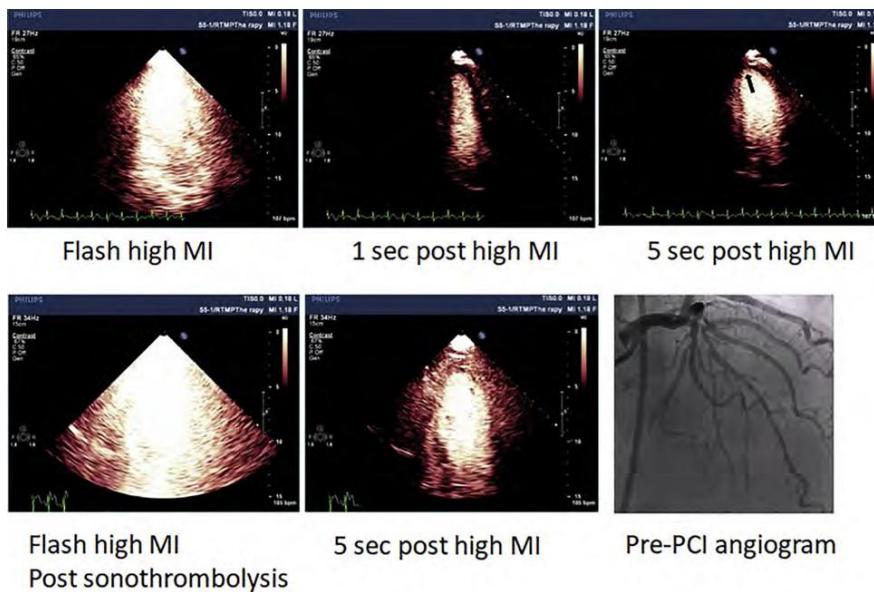


图 18. 一个前壁 STEMI 患者在进行经皮冠脉介入 (PCI) 前输注稀释的 UEA 并给予重复的高机械指数超声脉冲治疗。上排显示患者抵达急诊科后获得的心尖四腔心切面提示前壁灌注缺损(箭头所指)。在患者到达导管室之前给患者输注 UEA 并在各个心尖切面给予短暂的 (10 到 20 分钟) 高机械指数脉冲治疗, 之后观察到灌注缺损改善 (下排, 中幅 I) 以及在支架前冠脉造影提示血管再通 (下排, 右幅)。

靶向超声显影目前有两种常用策略。一种简单的方法是选择可促使微泡对白细胞附着, 或与疾病区域中激活的内皮细胞附着的微泡壳成分。脂质壳微泡承载的磷脂酰丝氨酸在这方面已被证明是非常有效的, 并且最近已被证明其可作为检测近期心肌缺血的一种简单的无创检查手段¹³⁷。在本文件出版时, 类似的制剂均没有被美国或欧洲批准, 而 Sonazoid (一种含有磷脂酰的微泡) 在日本则被应用于非心脏成像。

更特异的靶向是使微泡表面连接上密度达到每平方毫米数千个的共轭配体 (在分子间隔臂末端)。配体/靶分子结合的密度和键合动力学必须足以抵抗血管的血流剪切应力¹³⁸。微泡靶向血管内皮粘附分子和其他活性内皮标记物 (血管细胞粘附分子-1、细胞间粘附因子-1、选择性蛋白、整合素) 已被应用于检测潜在的动脉粥样硬化或潜在的斑块炎症表型¹³⁹⁻¹⁴³。

这些制剂中部分已被应用于心肌缺血、移植排斥, 心肌炎和新生血管的成像¹⁴⁴⁻¹⁵¹。靶向纤维蛋白, 凝血系统的血小板成分 (糖蛋白 IIb/IIIa, 糖蛋白 Ib), von Willebrand 因子的微泡被用于识别心腔和动脉血栓、微血栓、或血小板的促血栓或促炎症潜能等情况^{141, 152, 153}。微泡针对特定亚群的单核细胞也有被应用于缺血相关性血管重塑的成像中¹⁴⁸。靶向微泡也被应用于增强超声治疗效果的临床前研究, 比如干细胞或基因 (质粒互补脱氧核糖核酸) 的靶向转染或增强声学溶栓效果¹⁵⁴⁻¹⁵⁶。

VII. C. 靶向药物和基因传递

靶向基因和药物可以通过超声无创性的破坏经静脉注射的载体微泡 UEA 来进行靶向传输, 被称为超声靶向微泡破坏 (UTMD)。虽然单独超声波能量也能通过超声打孔 (空化诱导的过洞形成或渗透性改变) 以及通过活性细胞的吸收来促进基因转染, 但额外使用微泡可降低超声空化的阈值, 显著提高了转染效率, 特别是当基因或核酸与微泡表面直接结合或电荷耦合发生时¹⁵⁶⁻¹⁵⁹。传输和转染的发生存在几种机制, 包括瞬态空隙形成和激活钙介导的细胞吸收, 这两种机制都可能是与空泡相关的剪切力、微喷流、冲击波和压力相关的细胞形变的结果^{160, 161}。UTMD 可通过间断触发诊断性超声使带有载体的微泡在组织局部灌注及破坏性脉冲时瞬时空化而后再充填的理想声学环境中 (高声能或 MI, 低传输频率)¹⁶²。由于载体微泡是纯血管内的, 转染和传递主要发生在声波穿透组织的血管内皮, 但是也能够发生血管外转染和传递。从安全性考虑, 研究表明, 高水平的转染可以发生在恰好产生有害的生物学效应的声学压力水平之下¹⁵⁶, 而无远程转染发生在超声辐照的区域外¹⁶³⁻¹⁶⁵, 这显示了 UTMD 靶向传递的特性。此外, 许多临床前研究都使用了商业化的诊断超声探头的高机械指数脉冲来实现 UTMD 和靶向药物的运输。

表 8 实时负荷心肌灌注对比超声心动图与负荷SPECT的信息比较

操作	分辨率	预后的数据?	负荷后EF?	静息EF	舒张功能	费用*	射线量
负荷 RTMCE	3 mm	Yes	Yes	Yes	Yes	\$309.36	0
负荷 SPECT	10 mm	Yes	No	Yes	No	\$1,600.74	15.6 mSv ¹⁸⁷

EF, Ejection fraction.

*Global and technical Medicare reimbursement information using CPT code 78452 for single-photon emission computed tomographic multiple myocardial perfusion and CPT codes 93351 and 93352 for stress TTE with exercise and use of contrast at stress.

虽然最初在体对UTMD基因转染的研究都使用的是重组腺病毒¹⁶⁶，但在随后的研究中更多的使用了质粒脱氧核糖核酸，最近更多的研究还使用了其他核酸，比如小干扰核糖核酸¹⁶⁷和微核糖核酸¹⁶⁸。到目前为止，针对UTMD应用于治疗上的研究仅限于在临床前的各种疾病的动物模型中进行，包括心血管病、癌症、肝脏、肾脏和脑病。在心血管疾病中，许多不同治疗性基因的UTMD治疗已被成功应用于急性心肌梗塞¹⁶⁹、慢性心肌梗塞、缺血性心肌病¹⁷⁰、扩张型心肌病¹⁷¹⁻¹⁷³和PAD模型中¹⁷⁴，并在I型糖尿病的动物模型恢复了胰腺的内分泌功能¹⁷⁵。考虑到适度的转染效率，UTMD最显著的优势是即使当大部分细胞不能被转染时，旁分泌因子或携带着重要效应的基因仍然能被转染^{171,176}。对于UTMD在心血管关于基因和药物传输的应用的综述不在本文件的涉及范围内。但是，几个突出的观点在过去几年里已被出版^{177,178}。虽然UTMD与其他的基因转染技术相比之下有潜在性的优势，包括它的无创性及多基因治疗的特性^{169,170}，但是正在进行的工作重点在于通过使用更新的载体来延长转染或促进染色体插入来提高转染效率。

VII. D. 诊断性UTMD与血流增强

综上所述，诊断性的高机械指数诱发体内超声增强剂的瞬时空化效应。除了溶栓效应，这种空化过程通过产生一氧化氮介导的机制而增加了组织血流¹³³。最近的临床前数据表明，诊断性超声靶向微泡破坏释放40倍以上的三磷酸腺苷，这种三磷腺苷在超声波照射后可持续几分钟¹⁷⁹。在这样的动物模型中，被超声辐照的组织血管血流量增加，并且在诊断性超声靶向微泡破坏后长达24小时观察到三磷腺苷释放增加。在镰状细胞性贫血患者中这种治疗潜力已得到证实，在这类患者中，在商业上可获得的静脉注射超声增强剂输注期间，诊断超声间歇性高机械指数脉冲导致骨骼肌灌注得到改善¹⁷⁹。

VIII. UEA的成本效益

在美国，与诊断相关的群体下，医院报销可供医疗保险和医疗救助服务中心（和大多数私人商业支付者）的住院护理费用。在这个系统下，特定的诊断或

临床情况与基本的住院费用报销相关，因此鼓励医院可以提供最有效的治疗。关于UEA，成本效益可以在具体情况下进行检查，如下所述。

降低每位患者的成本

超声心动图是一种高效的诊断方法，来自于成像平台成本低（与放射性核素踪迹成像，CT，心脏磁共振和心导管检查相比），工作人员数量要求低（每次检查一名超声检查人员），低廉的供应成本，便携式检查的可能性，并且具有良好的重复性和高通量。在医院门诊部情况下超声增强剂的使用由医院和第三方付款人报销（C8929，经胸心脏彩超使用增强剂和C8930，负荷经胸心脏彩超与增强和心电图监测）。截至2017年，这些超声增强检查比没有做增强造影的相同研究多报销约200美元。尽管这些造影剂没有分开报销，但在技术难度大的超声心动图检查的住院患者中，使用超声增强剂会提高成本效益。在一项对632名技术难度较大的超声心动图检查的患者进行的一项研究中，他们每人都接受了第二次增强检查²⁶，超声增强剂将技术难度从87%降至10%，导致36%的患者在管理上发生重大变化（避免了下游诊断测试，重要的用药变化，或两者兼备）。

在全部队列中，增强检查的成本是39184美元，未使用超声增强检查（经胸心脏彩超检查和核素心肌检查）的总费用是116094美元，总共节省了76910美元或每位患者节省122美元。值得注意的是，住院患者管理的影响大于门诊病人，而且住院病人的成本节约可能明显高于上述报告的整体人群的成本节约程度。

提高阳性预测价值

诊断技术的成本效益基于初始成本、获得的诊断结果的频率以及诊断和预后情况的判断的准确性。缺乏确切的诊断结果会导致更多的下游测试，这会增加特定策略的成本。上一节清楚地表明，当超声增强剂用于左心室造影时，诊断测试频率降低，导致下游成本降低。阴性测试显示硬终点事件和血运重建率最低，这种提高的准确性导致更合适的冠状动脉造影转诊。还有证据显示，在负荷超声心动图中增加灌注评估对室壁运动评估进一步提高了冠心病诊断和预后的准确性。在最近的一

项研究中，灌注评估提高冠心病的阳性预测值，与室壁运动相比，检测率从 83% 提高到 90%，并且提高了预后的评估⁶⁰。在一项大型随机对照研究中，比较 RTMCE 的灌注和功能与仅对室壁运动的非心肌超声造影检查的心动图，更多血流限制性冠心病被灌注技术识别，这可能转化为临床预后的改善⁴⁵。虽然没有进行正式的成本分析，但基于与室壁运动相比诊断和预后准确性的提高，尽管左心室造影负荷超声心动图与灌注负荷超声心动图的初始成本的重要性在此是重要的，但在这个方程中灌注可能更节省成本。最近一项在大手术（肾脏和肝脏移植）之前进行术前风险评估的研究已经证明，在多巴酚丁胺试验期间灌注结合室壁运动成像在预测不良心血管结果方面具有额外价值^{180, 181}。

改进患者的急诊评估

心肌灌注成像可以提高急诊胸痛患者的成本效益。这一概念首次通过单光子发射计算机断层扫描放射性核素成像技术的试验而建立¹⁸²。这一情形的成本效益是基于排除心源性胸痛患者的能力以及急性冠脉综合征治疗可能获益的患者的快速识别¹⁸³。MCE 检查为急诊患者提供了一种更加实用的灌注成像方法，因为它能够在床边快速执行，比心肌核素检查便宜，并且能够向临床医生提供即时信息。在急诊室中执行时，MCE 时同步观察室壁运动和灌注已被证明对患者危险分层对标准临床数据提供了额外的好处¹⁸⁴。因此，MCE 检查预计会为收入急诊的患者节约大约 900 美元，大多数是由于避免了不必要的住院治疗和额外的心血管检查⁶⁰。

在重症监护室中，关于 UEA 的影响的数据有限。在左心室辅助装置治疗后一系列超声心动图评估中，图像质量通常很差，新出现的证据表明使用 UEA 会改变大于 40% 的病例管理，包括调整泵的速度和检测到泵的血栓形成³¹。

要点和推荐

1. 在所有检查图像有困难的住院患者中推荐使用 UEA (COR I, LOE B-NR)。虽然在住院病人中没有提供 UEA 单独报销，但由于避免了下游诊断测试，包括经胸心脏超声检查和心肌核素检查，总体费用是节省的。额外的成本效益研究是必要的，包括评估增强超声心动图对住院时间的影响。
2. 当超声心动图实验室在灌注成像方面经过充分培训后，MCE 应同时用于负荷超声心动图 (COR IIa, LOE B-R) 并且在对急诊评估胸痛患者和非诊断性心电图进行评估心肌灌注和节段性室壁运动也应使用 (COR IIa, LOE B-NR)。
3. 需要更多的临床研究来评估重症监护中 UEA 的影响。

IX. UEA 用于超声心动图的推荐总结及补充

自 2008 年 ASE 共识声明发表以来¹，出现了重大的临床发展，包括有关超声增强剂在几种临床环境中用于改善左室显影的安全性和有效性。伴随着去除和/或减少先前的使用禁忌症和提供新的临床数据以支持在儿科中使用以及未批准的适应症，例如心肌灌注成像和治疗性溶栓。事实上，关于灌注成像的数据非常引人注目，以致欧洲指南建议将超声增强剂作为稳定胸痛的患者的评估方法¹⁸⁵。最近的一项荟萃分析表明，与正常灌注相比，对比超声心动图在运动负荷、多巴酚丁胺试验或血管扩张剂负荷显像中出现异常灌注，对心脏事件的风险要高于正常灌注，且试验间异质性低¹⁸⁶。表 8 比较了假设的美国医疗保险患者获得的信息，成本和风险，这些信息是负荷对比超声心动图和灌注负荷心肌核素的一部分。

在美国，为心肌灌注使用 UEA (目前程序术语 代码+ 0439T) 建立了一个独特的附加收费代码，写作组建议在具有超声增强剂使用经验的实验室中使用此代码，尤其是在其余的研究评估胸痛或呼吸短促，以及在负荷超声心动图或存活心肌测试过程中。在那些没有足够经验使用 UEA 于左室造影指征的实验室中，建议获得经验以提供最先进的增强超声心动图并符合国家认证标准。此外，大小型系统的超声供应商必须齐心协力，提供前端预设，使用户能够更轻松地访问针对左室造影和灌注优化的成像预设和功能。

有关微泡物理学，UEA 管理协议和政策以及左心造影和 MP 成像技术和技巧的其他教育材料可以在 <http://www.asecho.org/contrast> 找到。随着进一步展开对超声增强剂使用成本效益，灌注成像，超声溶栓，分子成像以及靶向药物和基因递送等领域的临床研究，预计指南会有进一步的更新。随着越来越多的心脏科医师，重症监护和急诊监护室医师使用超声增强剂来提高诊断能力，写作组强调供应商急需改进其现有系统（包括便携式系统）的极低机械指数成像协议和预设。

致谢

本指南感谢谢峰教授在图表和录像上的帮助，以及 Carol Gould 在准备文稿中的贡献。

参考文献

1. Mulvagh SL, Rakowski H, Vannan MA, Abdelmoneim SS, Becher H, Bierig SM, et al. ASE consensus statement on the clinical applications of ultrasonic contrast agents in echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2008;21:1179-201.
2. GE Healthcare. Optison. Available at: <https://promo.gelifesciences.com/g1/OPTISONIMAGING/misc/Updated-Optison-PI-10-21-14.pdf>. Accessed December 2, 2017.
3. Lantheus Medical Imaging. Definity. Available at: http://www.definityimaging.com/pdf/DEFINITY_US_PI_515987-0117.pdf. Accessed December 2, 2017.
4. Bracco Diagnostics. Lumason. Available at: http://imaging.bracco.com/sites/braccoimaging.com/files/technica_sheet_pdf/us-en-2017-01-04-spc-lumason.pdf. Accessed December 2, 2017.
5. Appis AW, Tracy MJ, Feinstein SB. Update on the safety and efficacy of commercial ultrasound contrast agents in cardiac applications. Echo Res Pract 2015;2:R55-62.
6. Intersocietal Accreditation Commission. IAC standards and guidelines for adult echocardiography accreditation. Available at: <https://www.intersocietal.org/echo/standards/IACAdultEchocardiographyStandards 2017.pdf>. Accessed December 3, 2017.
7. Aggeli C, Giannopoulos G, Roussakis G, Christoforatou E, Marinos G, Toli C, et al. Safety of myocardial flash contrast echocardiography in combination with dobutamine stress testing for the detection of ischaemia in 5250 studies. Heart 2008;94:1571-7.
8. Gabriel RS, Smyth YM, Menon V, Klein AL, Grimm RS, Thomas JD, et al. Safety of ultrasound contrast agents in stress echocardiography. Am J Cardiol 2008;102:1269-72.
9. Herzog CA. Incidence of adverse events associated with use of perflutren contrast agents for echocardiography. JAMA 2008;299:2023-5.
10. Kusnetzky LL, Khalid A, Khumri TM, Moe TG, Jones PG, Main ML. Acute mortality in hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent: results in 18,671 consecutive studies. J Am Coll Cardiol 2008;51:1704-6.
11. Main ML, Ryan AC, Davis TE, Albano MP, Kusnetzky LL, Hibberd M. Acute mortality in hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent (multicenter registry results in 4,300,966 consecutive patients). Am J Cardiol 2008;102:1742-6.
12. Shaikh K, Chang SM, Peterson L, Rosendahl-Garcia K, Quinones MA, Nagueh SF, et al. Safety of contrast administration for endocardial enhancement during stress echocardiography. Am J Cardiol 2008;102:1444-50.
13. Wei K, Mulvagh SL, Carson L, Davidoff R, Gabriel R, Grimm R, et al. The safety of Definity and Optison for ultrasound image enhancement: a retrospective analysis of 78,383 administered contrast doses. J Am Soc Echocardiogr 2008;21:1202-6.
14. Abdelmoneim SS, Bernier M, Scott CG, Dhoble A, Ness SA, Hagen ME, et al. Safety of contrast agent use during stress echocardiography: a 4 year experience from a single-center cohort study of 26,774 patients. JACC Cardiovasc Imaging 2009;2:1048-56.
15. AnantharamB, Chahal N, Chelliah R, Ramzy I, Gani F, Senior R. Safety of contrast in stress echocardiography in stable patients and in patients with suspected acute coronary syndrome but negative 12-hour troponin. Am J Cardiol 2009;104:14-8.
16. Dolan MS, Gala SS, Dodla S, Abdelmoneim SS, Xie F, Cloutier D, et al. Safety and efficacy of commercially available ultrasound contrast agents for rest and stress echocardiography: a multicenter experience. J Am Coll Cardiol 2009;53:32-8.
17. Abdelmoneim SS, Bernier M, Scott CG, Dhoble A, Ness SA, Hagen ME, et al. Safety of contrast use during stress echocardiography in patients with elevated right ventricular systolic pressure: a cohort study. Circ Cardiovasc Imaging 2010;3:240-8.
18. Exuzides A, Main ML, Colby C, Grayburn PA, Feinstein SB, Goldman JH. A retrospective comparison of mortality in critically ill hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent. JACC Cardiovasc Imaging 2010;3:578-85.
19. Goldberg YH, Ginelli P, Siegel R, Ostfeld RJ, Schaefer M, Spevack DM. Administration of perflutren contrast agents during transthoracic echocardiography is not associated with a significant increase in acute mortality risk. Cardiology 2012;122:119-25.
20. Weiss RJ, Ahmad M, Villanueva F, Schmitz S, Bhat G, Hibberd M. CaRES (Contrast Echocardiography Registry for Safety Surveillance): a prospective multicenter study to evaluate the safety

- of the ultrasound contrast agent Definity in clinical practice. *JAmSoc Echocardiogr* 2012;25:790-5.
21. Wever-Pinzon O, Suma V, Ahuja A, Romero J, Sareen N, Henry SA, et al. Safety of echocardiographic contrast in hospitalized patients with pulmonary hypertension: a multi-center study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:857-62.
22. Platts DG, Luis SA, Roper D, Burstow D, Call T, Forshaw A, et al. The safety profile of perflutren microsphere contrast echocardiography during rest and stress imaging: results from an Australian multicentre cohort. *Heart Lung Circ* 2013;22:996-1002.
23. Main ML, Hibberd MG, Ryan A, Lowe TJ, Miller P, Bhat G. Acute mortality in critically ill patients undergoing echocardiography with or without an ultrasound contrast agent. *JACC Cardiovasc Img* 2014;7:408.
24. Wei K, Shah S, Jaber WA, DeMaria A. An observational study of the occurrence of serious adverse reactions among patients who receive Optison in routine medical practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:1006-10.
25. Muskula P, Main M. Safety with echocardiographic contrast agents. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e005459.
26. Kurt M, Shaikh KA, Peterson L, Kurrelmeyer KM, Shah G, Nagueh SF, et al. Impact of contrast echocardiography on evaluation of ventricular function and clinical management in a large prospective cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:802-10.
27. Senior R, Moreo A, Gaibazzi N, Agati L, Tiemann K, Shivalkar B, et al. Comparison of sulfur hexafluoride microbubble (SonoVue)-enhanced myocardial echocardiography to gated single photon emission computerized tomography for the detection of significant coronary artery disease: a large European multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1353-61.
28. MainML, Grayburn PA, Lang RM, Goldman JH, Gibson CM, Sherwin P, et al. Effect of Optison on pulmonary artery systolic pressure and pulmonary vascular resistance. *Am J Cardiol* 2013;112:1657-61.
29. Wei K, MainML, Lang RM, Klein A, Angeli S, Panetta C, et al. The effect of Definity on systemic and pulmonary hemodynamics in patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:584-8.
30. Kutty S, Xiao Y, Olson J, Xie F, Danford DA, Erickson CC, et al. Safety and efficacy of cardiac ultrasound contrast in children and adolescents for resting and stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:655-62.
31. Fine NM, Adelmoneim SS, Dichack A, Kushwaha SS, Park SJ, Mulvagh SL. Safety and feasibility of contrast echocardiography for LVAD evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:4.
32. Bennet CE, Tweet MS, Michelena HI, Schears GJ, Mulvagh SL. Safety and feasibility of contrast echocardiography for ECMO evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:603-4.
33. Kalra A, Shroff GR, Erlien D, Gilbertson DT, Herzog CA. Perflutrenbased echocardiographic contrast in patients with right-to-left intracardiac shunts. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:206-7.
34. Leong-Poi H, Rim SJ, Le DE, Fisher NG, Wei K, Kaul S. Perfusion versus function: the ischemic cascade in demand ischemia: implications of single-vessel versus multivessel stenosis. *Circulation* 2002;105:987-92.
35. Kaufmann BA, Wei KS, Lindner JR. Contrast echocardiography. *Curr Probl Cardiol* 2007;32:51-96.
36. Rafter P, Phillips P, Vannan MA. Imaging technologies and techniques. *Cardiol Clin* 2004;22:181-97.
37. Halperin JL, Levine GN, Al-Khatib SM, Birtcher KK, Bozkurt B, Brindis RG, et al. Further evolution of the ACC/AHA clinical practice guidelines recommendation classification system. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1572-4.
38. Porter TR, Abdelmoneim S, Belchik JT, McCulloch ML, Mulvagh SL, Olson JJ. Guidelines for the cardiac sonographer in the performance of contrast echocardiography: a focused update from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:797-810.
39. Dawson D, Kaul S, Peters D, Rinkevich D, Schnell G, Belcik JT, et al. Prognostic value of dipyridamole stress myocardial contrast echocardiography: comparison with single photon emission computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:954-60.
40. Hoffmann R, Barletta G, von Bardeleben S, Vanoverschelde JL, Kasprzak J, Greis C, et al. Analysis of left ventricular volumes and function—a multicenter comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast enhanced 2D and 3D echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:292-301.
41. Senior R, Monaghan M, Main ML, Zamorano JL, Tiemann K, Agati L, et al. Detection of coronary artery disease with perfusion stress echocardiography

- using a novel ultrasound imaging agent: two phase 3 international trials in comparison with radionuclide perfusion imaging. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:26-35.
42. Xie F, Dodla S, O'Leary E, Porter TR. Detection of subendocardial ischemia in the left anterior descending coronary artery territory with real-time myocardial contrast echocardiography during dobutamine stress echocardiography. *JACC Cardiovasc Img* 2008;1:271-8.
43. Abdelmoneim SS, Dhole A, Bernier M, Erwin PJ, Korosoglou G, Senior R, et al. Quantitative myocardial contrast echocardiography during pharmacological stress for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:813-25.
44. Hacker M, Hoyer HX, Uebelis C, Uberfuhr P, Forester S, La Fougere C, et al. Quantitative assessment of cardiac allograft vasculopathy by realtime myocardial contrast echocardiography: a comparison with conventional echocardiographic analyses and [Tc99m] sestamibi SPECT. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:494-500.
45. Porter TR, Smith LM, Wu J, Thomas D, Haas JT, Mathers DH, et al. Patient outcome following 2 different stress imaging approaches. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2246-455.
46. Miszalski-Jamka T, Kuntz-Hehner S, Schmidt H, Peter D, Miszalski-Jamka K, Hammerstingl C, et al. Myocardial contrast echocardiography enhances long-term prognostic value of supine bicycle stress twodimensional echocardiography. *JAmSoc Echocardiogr* 2009;22:1220-7.
47. Arnold JR, Karamitsos TD, Pegg TJ, Francis JM, Olszewski R, Searle N, et al. Adenosine stress myocardial contrast echocardiography for the detection of coronary artery disease: a comparison with coronary angiography and cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:934-43.
48. Hayat SA, Dwivedi G, Jacobsen A, Lim TK, Kinsey C, Senior R. Effects of left bundle branch block on cardiac structure, function, perfusion, and perfusion reserve: implications for myocardial contrast echocardiography versus radionuclide perfusion imaging for the detection of coronary artery disease. *Circulation* 2008;117:1832-41.
49. Lipiec P, Wejner-Mik P, Krzeminska-Pakula M, Kusmierek J, Plachcinska A, Szuminski R, et al. Accelerated stress real-time myocardial contrast echocardiography for the detection of coronary artery disease: comparison with 99mTc single photon emission computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:941-7.
50. Gudmundsson P, Shahgaldi K, Winter R, Dencker M, Kitlinski M, Thorsson O, et al. Head to head comparison of two modalities of perfusion adenosine stress echocardiography with simultaneous SPECT. *Cardiovasc Ultrasound* 2009;7:19.
51. Abdelmoneim SS, Dhole A, Bernier M, Moir S, Hagen ME, Ness SA, et al. Absolute myocardial blood flow determination using real-time myocardial contrast echocardiography during adenosine stress: comparison with single-photon emission computed tomography. *Heart* 2009; 95:1662-8.
52. Gaibazzi N, Rigo F, Squeri A, Ugo F, Reverberi C. Incremental value of contrast myocardial perfusion to detect intermediate versus severe coronary artery stenosis during stress-echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2010;8:16-23.
53. Gaibazzi N, Rigo F, Reverberi C. Detection of coronary artery disease by combined assessment of wall motion, myocardial perfusion and coronary flow reserve: a multiparametric contrast stress-echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:1242-50.
54. Porter TR, Adolphson M, High RR, Smith LM, Olson J, Erdkamp M, et al. Rapid detection of coronary artery stenoses with real-time perfusion echocardiography during regadenoson stress. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:628-35.
55. Gaibazzi N, Reverberi C, Lorenzoni V, Molinaro S, Porter TR. Prognostic value of high-dose dipyridamole stress myocardial contrast perfusion echocardiography. *Circulation* 2012;126:1217-24.
56. Galiuto L, Garramone B, Scara A, Rebuzzi AG, Crea F, La Torre G, et al. The extent of microvascular damage during myocardial contrast echocardiography is superior to other known indexes of post-infarct reperfusion in predicting left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:552-9.
57. Lonnebakken MT, Bleie O, Strand E, Staal EM, Nygard OK, Gerds E. Myocardial contrast echocardiography in assessment of stable coronary artery disease at intermediate dobutamine-induced stress level. *Echocardiography* 2009;26:52-60.
58. Hoffmann R, von Bardeleben S, Barletta G, Pasques A, Kasprzak J, Greis C, et al. Analysis of regional left ventricular function using 2D and 3D unenhanced and contrast enhanced echocardiography in comparison to cineventriculography and cardiac magnetic resonance. A multicenter comparison of methods. *Am J Cardiol* 2014;113:395-401.

59. Wei K, Peters D, Belcik T, Kalvaitis S, Womak L, Rinkevich D, et al. Predictive instrument using contrast echocardiography in patients presenting to the emergency department with chest pain and without STsegment elevation. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:636-42.
60. Wyrick JJ, Kalvaitis S, McConnell J, Rinkevich D, Kaul S, Wei K. Costefficiency of myocardial contrast echocardiography in patients presenting to the emergency department with chest pain of suspected cardiac origin and a nondiagnostic electrocardiogram. *Am J Cardiol* 2008;102: 649-52.
61. Chelliah RK, Hickman M, Kinsey C, Burden L, Senior R. Myocardial contrast echocardiography versus single photon emission computed tomography for assessment of hibernating myocardium in ischemic cardiomyopathy: preliminary qualitative and quantitative results. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:840-7.
62. Abdelmoneim SS, Mankad SV, Bernier M, Dhoble A, Hagen ME, Ness SA, et al. Microvascular function in takotsubo cardiomyopathy with contrast echocardiography: prospective evaluation and review of literature. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1249-55.
63. Moon J, Cho IJ, Shim CY, Ha JW, Jang Y, Chung N, et al. Abnormal myocardial capillary density in apical hypertrophic cardiomyopathy can be assessed by myocardial contrast echocardiography. *Circ J* 2010;74:2166-72.
64. Abdelmoneim SS, Mulvagh SL, Xie F, O'Leary E, Adolphson M, Omer MA, et al. Regadenoson stress real time myocardial perfusion echocardiography for detection of coronary artery disease: feasibility and accuracy of two different ultrasound contrast agents. *J Am Soc Echocardiograph* 2015;28:1393-400.
65. Wu J, Barton D, Xie F, O'Leary E, Steuter J, Pavlides G, et al. Comparison of fractional flow reserve assessment with demand stress myocardial contrast echocardiography in angiographically intermediate coronary stenosis. *Cir Cardiovasc Imaging* 2016;9:e004129.
66. Thomas D, Xie F, Smith LM, O'Leary E, Smith K, Olson J, et al. Prospective randomized comparison of conventional stress echocardiography and real time perfusion stress echocardiography in detecting significant coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:1207-14.
67. Vamvakidou A, Karogiannis N, Tzalamouras V, Parsons G, Young G, Gurunathan S, et al. Prognostic usefulness of contemporary stress echocardiography in patients with left bundle branch block and impact of contrast use in improving prediction of outcome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:415-21.
68. Zacharias K, Ahmed A, Shah BN, Gurunathan S, Young G, Acosta D, et al. Relative clinical and economic impact of exercise echocardiography vs. exercise electrocardiography, as first line investigation in patients without known coronary artery disease and new stable angina: a randomized prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:195-202.
69. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.
70. Paakkonen R, He W, Savu A, Paterson I, Pituskin E, Mirhadi E, et al. Proposal for contrast-enhanced 2D echocardiography reference values in females [abstract]. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;B68.
71. Hoffmann R, von Bardeleben S, ten Cate R, Borges AC, Kasprzak J, Firschke C, et al. Assessment of systolic left ventricular function: a multi-centre comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast-enhanced echocardiography. *Eur Heart J* 2005;26:607-16.
72. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Puporvic ZB, Marwick TM. Reproducibility of echocardiographic techniques for the sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:77-84.
73. Hoffmann R, von Bardeleben S, Kasprzak JD, Borges AC, ten Cate F, Firschke C, et al. Analysis of regional left ventricular function by cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, and unenhanced and contrast-enhanced echocardiography: a multicenter comparison of methods. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:121-8.
74. Saric M, Armour AC, Arnaout MS, Chaudhry FA, Grimm RA, Kronzon I, et al. Guidelines for the use of echocardiography in the evaluation of cardiac source of embolism. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:1-42.
75. Nagueh SF, Bierig SM, Budoff MJ, Desai M, Dilsizian V, Eidem B, et al. American Society of Echocardiography recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with hypertrophic cardiomyopathy: endorsed by the American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of

- Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:473-98.
76. Weinsaft JW, Kim J, Medicherla CB, Ma CL, Codella NC, Kukar N, et al. Echocardiographic algorithm for post myocardial infarction LV thrombus: a gatekeeper for thrombus evaluation by delayed enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:505-15.
 77. Kirkpatrick JN, Wong T, Bednarz JE, Spencer KT, Sugeng L, Ward RP, et al. Differential diagnosis of cardiac masses using contrast echocardiographic perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1412-9.
 78. Duke J, Greaves K, Detrick A. Use of microbubble contrast in the diagnosis of a left ventricular papillary fibroelastoma. *Echo Res Pract* 2015;2:K43-5.
 79. Bhattacharyya S, Khattar R, Senior R. Characterization of intra-cardiac masses by myocardial contrast echocardiography. *Int J Cardiol* 2013;163:e11-3.
 80. Uenishi EK, Caldas MA, Tsutsui JM, AbduchMC, Sbano JC, Kalil Filho R, et al. Evaluation of cardiac masses by real-time perfusion imaging echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2015;13:23.
 81. Rowin EJ, Maron BJ, Hans TTS, Garberich RF, Wang W, Link MS, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm. Implications for risk stratification and management. *JAm Coll Cardiol* 2017;69:761-73.
 82. Kebed KY, Al Adham RI, Bishu K, Askew JW, Klarich KW, Oh JK, et al. Evaluation of apical pouches in hypertrophic cardiomyopathy using cardiac MRI. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014;30:591-7.
 83. Bernier M, Abdelmoneim SS, Stuart Moir W, Eifert Rain SS, Chandrasekaran K, Ammash NM, et al. CUTE-CV: a prospective study of enhanced left atrial appendage visualization with microbubble contrast agent use during transesophageal echocardiography guided cardioversion. *Echocardiography* 2013;30:1091-7.
 84. Jung PH, Mueller M, Schuhmann C, Eickhoff M, Schnieder P, Seemueller G, et al. Contrast enhanced transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation referred to electrical cardioversion improves atrial thrombus detection and may reduce thromboembolic events. *Cardiovasc Ultrasound* 2013;11:1.
 85. Plana JC, Mikati IA, Dokainish H, Lakkis N, Abukhalil J, Davis R, et al. A randomized cross-over study for evaluation of the effect of image optimization with contrast on the diagnostic accuracy of dobutamine echocardiography in coronary artery disease: the OPTIMIZE trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:145-52.
 86. Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, Ramzy IS, Ahmadvazir S, Senior R. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit: mortality and morbidity outcomes from a real-world setting. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:202-9.
 87. Jayaweera AR, Wei K, Coggins M, Bin JP, Goodman C, Kaul S. Role of capillaries in determining CBF reserve: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Am J Physiol* 1999;277:H2363-72.
 88. Wei K, Le E, Bin JP, Coggins M, Jayawera AR, Kaul S. Mechanism of reversible (99m) Tc-sestamibi perfusion defects during pharmacologically induced vasodilatation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H1896-904.
 89. Mattoso AA, Kowatsch I, Tsutsui JM, de la Cruz VY, Ribeiro HB, Sbano JC, et al. Prognostic value of qualitative and quantitative vasodilator stress myocardial perfusion echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:539-47.
 90. Gaibazzi N, Porter T, Lorenzoni V, Pontone G, De Santis D, De Rosa A, et al. Effect of coronary revascularization on the prognostic value of stress myocardial contrast wall motion and perfusion imaging. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006202.
 91. Balcells E, Powers ER, Lepper W, Belcik T, Wei K, Ragosta M, et al. Detection of myocardial viability by contrast echocardiography in acute infarction predicts recovery of resting function and contractile reserve. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:827-33.
 92. Janardhanan R, Moon JC, Pennell DJ, Senior R. Myocardial contrast echocardiography accurately reflects transmurality of myocardial necrosis and predicts contractile reserve after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2005;149:355-62.
 93. Lindner JR, Skyba DM, GoodmanNC, Jayaweera AR, Kaul S. Changes in myocardial blood volume with graded coronary stenosis. *Am J Physiol* 1997;272:H567-75.
 94. Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of

- microbubbles administered as a constant venous infusion. *Circulation* 1998;97:473-83.
95. Porter TR, Xie F, Kricsfeld D, Armbruster RW. Improved myocardial contrast with second harmonic transient ultrasound response imaging in humans using intravenous perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1497-501.
96. Leong-Poi H, Le E, Rim SJ, Sakuma T, Kaul S, Wei K. Quantification of myocardial perfusion and determination of coronary stenosis severity during hyperemia using real-time myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:1173-82.
97. Leong-Poi H, Swales J, Jayaweera AR, Bin JP, Kaul S, Lindner JR. Effect of microbubble exposure to ultrasound on quantitation of myocardial perfusion. *Echocardiography* 2005;22:503-9.
98. Wei K, Ragosta M, Thorpe J, Coggins M, Moos S, Kaul S. Noninvasive quantification of coronary blood flow reserve in humans using myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 2001;103:2560-5.
99. Vogel R, Indermuhle A, Reinhardt J, Meier P, Siegrist PT, Namdar M, et al. The quantification of absolute myocardial perfusion in humans by contrast echocardiography: algorithm and validation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:754-62.
100. Peltier M, Vancraeynest D, Pasquet A, Ay T, Roelants V, D'Hondt AM, et al. Assessment of the physiologic significance of coronary disease with dipyridamole real-time myocardial contrast echocardiography. Comparison with technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:257-64.
101. Janardhanan R, Senior R. Accuracy of dipyridamole myocardial contrast echocardiography for the detection of residual stenosis of the infarctrelated artery and multivessel disease early after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2247-52.
102. Senior R, Lepper W, Pasquet A, Chung G, Hoffman R, Vanoverschelde JL, et al. Myocardial perfusion assessment in patients with medium probability of coronary artery disease and no prior myocardial infarction: Comparison of myocardial contrast echocardiography with 99mTc single-photon emission computed tomography. *Am Heart J* 2004;147:1100-5.
103. Senior R, Janardhanan R, Jeetley P, Burden L. Myocardial contrast echocardiography for distinguishing ischemic from nonischemic first-onset acute heart failure: insights into the mechanism of acute heart failure. *Circulation* 2005;112:1587-93.
104. Anantharam B, Janardhanan R, Hayat S, Hickman M, Chahal N, Bassett P, et al. Coronary flow reserve assessed by myocardial contrast echocardiography predicts mortality in patients with heart failure. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:69-75.
105. Di Bello V, Giorgi D, Pedrinelli R, Talini E, Palagi C, Delle Donne MG, et al. Early impairment of myocardial blood flow reserve in men with essential hypertension: a quantitative myocardial contrast echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1037-43.
106. Rinkevich D, Belcik T, Gupta NC, Cannard E, Alkayed NJ, Kaul S. Coronary autoregulation is abnormal in syndrome X: insights using myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:290-6.
107. Schinkel AF, Kaspar M, Staub D. Contrast-enhanced ultrasound: clinical applications in patients with atherosclerosis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016;32:35-48.
108. Johri AM, Herr JE, Li TY, Yau O, Nambi V. Novel ultrasound methods to investigate carotid artery plaque vulnerability. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:139-48.
109. Ferrer JM, Samso JJ, Serrando JR, Valenzuela VF, Montoya SB, Docampo MM. Use of ultrasound contrast in the diagnosis of carotid artery occlusion. *J Vasc Surg* 2000;31:736-41.
110. Droste DW, Jurgens R, Nabavi DG, Schuierer G, Weber S, Ringelstein EB. Echocontrast-enhanced ultrasound of extracranial internal carotid artery high-grade stenosis and occlusion. *Stroke* 1999;30:2302-6.
111. Staub D, Patel MB, Tibrewala A, Ludden D, Johnson M, Espinosa P, et al. Vasa vasorum and plaque neovascularization on contrast-enhanced carotid ultrasound imaging correlates with cardiovascular disease and past cardiovascular events. *Stroke* 2010;41:41-7.
112. Huang R, Abdelmoneim SS, Ball CA, Nhola LF, Farrell AM, Feinstein S, et al. Detection of carotid atherosclerotic plaque neovascularization using contrast enhanced ultrasound: a systematic review

- and meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:491-502.
113. Li C, He W, Guo D, Chen L, Jin X, Wang W, et al. Quantification of carotid plaque neovascularization using contrast-enhanced ultrasound with histopathologic validation. *Ultrasound Med Biol* 2014;40:1827-33.
114. Grewe PH, Mugge A, Germing A, Harrer E, Baberg H, Hanefeld C, et al. Occlusion of pseudoaneurysms using human or bovine thrombin using contrast-enhanced ultrasound guidance. *Am J Cardiol* 2004;93:1540-2.
115. Lindner JR, Womack L, Barrett EJ, Weltman J, Price W, Harthun NL, et al. Limb stress-rest perfusion imaging with contrast ultrasound for the assessment of peripheral arterial disease severity. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:343-50.
116. Elkouri S, Panneton JM, Andrews JC, Lewis BD, McKusick MA, Noel AA, et al. Computed tomography and ultrasound in follow-up of patients after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg* 2004;18:271-9.
117. Bredahl KK, Taudorf M, Lonn L, Vogt KC, Sillesen H, Eiberg JP. Contrast enhanced ultrasound can replace computed tomography angiography for surveillance after endovascular aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;52:729-34.
118. Chung J, Kordzadeh A, Prionidis I, Panayiotopoulos Y, Browne T. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) versus computed tomography angiography (CTA) in detection of endoleaks in post-EVAR patients. Are delayed type II endoleaks being missed? A systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound* 2015;18:91-9.
119. Wei K. Utility of contrast echocardiography in the emergency department. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:197-203.
120. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, et al. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCMR 2011 appropriate use criteria for echocardiography. A report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American College of Chest Physicians. *Imaging J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:229-67.
121. Dwivedi G, Janardhanan R, Hayat SA, Swinburn JM, Senior R. Prognostic value of myocardial viability detected by myocardial contrast echocardiography early after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:327-34.
122. Kutty S, Olson J, Danford CJ, Sandene EK, Xie F, Fletcher SE, et al. Ultrasound contrast and real-time perfusion in conjunction with supine bicycle stress echocardiography for comprehensive evaluation of surgically corrected congenital heart disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:500-9.
123. McMahon CJ, Ayres NA, Bezold LI, Lewin MB, Alonso M, Altman CA, et al. Safety and efficacy of intravenous contrast imaging in pediatric echocardiography. *Pediatr Cardiol* 2005;26:413-7.
124. Parker JM, Weller MW, Feinstein LM, Adams RJ, Main M, Grayburn PA, et al. Safety of ultrasound contrast agents in patients with known or suspected cardiac shunts. *Am J Cardiol* 2013;112:1039-45.
125. Ryan T, Berlacher K, Lindner JR, Mankad SV, Rose GA, Wang A. COCATS 4 Task Force 5: training in echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1786-99.
126. Honos G, Amyot R, Choy J, Leong-Poi H, Schnell G, Yu E. Contrast echocardiography in Canada: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Society of Echocardiography position paper. *Can J Cardiol* 2007;23:351-6.
127. Tang A, Chiew SK, Rashkovetsky R, Becher H, Choy JB. Feasibility of sonographer-administered echocontrast in a large-volume tertiary-care echocardiography laboratory. *Can J Cardiol* 2013;29:391-5.
128. Castello R, Bella JN, Rovner A, Swan J, Smith J, Shaw L. Efficacy and timeefficiency of a “sonographer-driven” contrast echocardiography protocol in a high-volume echocardiography laboratory. *Am Heart J* 2003;145:535-41.
129. Xie F, Lof J, Everbach C, He A, Bennett RM, Matsunaga T, et al. Treatment of acute intravascular thrombi with diagnostic ultrasound and intravenous microbubbles. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:511-8.

130. Chen X, Leeman JE, Wang J, Pacella JJ, Villanueva FS. New insights into mechanisms of sonothrombolysis using ultra-high-speed imaging. *Ultrasound Med Biol* 2014;40:258-62.
131. Xie F, Gao S, Wu J, Lof J, Radio S, Vignon F, et al. Diagnostic ultrasound induced inertial cavitation to non-invasively restore coronary and microvascular flow in acute myocardial infarction. *PLoS ONE* 2013;8:e69780.
132. Xie F, Slikkerverr J, Gao S, Lof J, Kamp O, Unger E, et al. Coronary and microvascular thrombolysis with guided diagnostic ultrasound and microbubbles in acute ST segment elevation myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:1400-8.
133. Belcik JT, Mott BH, Xie A, Zhao Y, Kim S, Lindner NJ, et al. Augmentation of limb perfusion and reversal of tissue ischemia produced by ultrasound-mediated microbubble cavitation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e002979.
134. Mathias W Jr., Tsutsui JM, Tavares B, Xie F, Aguiar MO, Garcia DR, et al. Diagnostic ultrasound impulses improve microvascular flow in patients with STEMI receiving intravenous microbubbles. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2506-15.
135. Nahrendorf M, Sosnovik DE, French BA, Swirski FK, Bengel F, Sadeghi MM, et al. Multimodality cardiovascular molecular imaging, part II. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:56-70.
136. Lindner JR. Molecular imaging of cardiovascular disease with contrast-enhanced ultrasonography. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:475-81.
137. Mott B, Packwood W, Xie A, Belcik JT, Taylor RP, Zhao Y, et al. Echocardiographic ischemic memory imaging through complement-mediated vascular adhesion of phosphatidylserine-containing microbubbles. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:934-46.
138. Maul TM, Dudgeon DD, Beste MT, Hammer DA, Lazo JS, Villanueva FS, et al. Optimization of contrast ultrasound agents with computational models to improve selection of ligands and binding strength. *Biotechnol Bioeng* 2010;107:854-64.
139. Leng X, Wang J, Carson A, Chen X, Fu H, Ottoboni S, et al. Ultrasound detection of myocardial ischemic memory using an E-selectin targeting peptide amenable to human application. *Mol Imaging* 2014;16:1-9.
140. Kaufmann BA, Carr CL, Belcik JT, Xie A, Yue Q, Chadderton S, et al. Molecular imaging of the initial inflammatory response in atherosclerosis: Implications for early detection of disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:54-9.
141. Liu Y, Davidson BP, Yue Q, Belcik T, Xie A, Inaba Y, et al. Molecular imaging of inflammation and platelet adhesion in advanced atherosclerosis effects of antioxidant therapy with nadph oxidase inhibition. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:74-82.
142. Hamilton AJ, Huang SL, Warnick D, Rabbat M, Kane B, Nagaraj A, et al. Intravascular ultrasound molecular imaging of atherosoma components in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:453-60.
143. Winter PM, Caruthers SD, Allen JS, Cai K, Williams TA, Lanza GM, et al. Molecular imaging of angiogenic therapy in peripheral vascular disease with alpha-beta3-integrin-targeted nanoparticles. *Magn Reson Med* 2010;64:369-76.
144. Wu W, Zhang Z, Zhuo L, Zhou L, Liu P, He Y, et al. Ultrasound molecular imaging of acute cellular cardiac allograft rejection in rat with t-cell-specific nanobubbles. *Transplantation* 2013;96:543-9.
145. Weller GE, Lu E, Csikari MM, Klibanov AL, Fischer D, Wagner WR, et al. Ultrasound imaging of acute cardiac transplant rejection with microbubbles targeted to intercellular adhesion molecule-1. *Circulation* 2003;108:218-24.
146. Steinl DC, Xu L, Khanicheh E, Ellertsottir E, Ochoa-Espinosa A, Mitterhuber M, et al. Noninvasive contrast-enhanced ultrasound molecular imaging detects myocardial inflammatory response in autoimmune myocarditis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e004720.
147. Villanueva FS, Lu E, Bowry S, Kilic S, Tom E, Wang J, et al. Myocardial ischemic memory imaging with molecular echocardiography. *Circulation* 2007;115:345-52.
148. Davidson BP, Kaufmann BA, Belcik JT, Xie A, Qi Y, Lindner JR. Detection of antecedent myocardial ischemia with multiselectin molecular imaging. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1690-7.
149. Ryu JC, Davidson BP, Xie A, Qi Y, Zha D, Belcik JT, et al. Molecular imaging of the paracrine

- proangiogenic effects of progenitor cell therapy in limb ischemia. *Circulation* 2013;127:710-9.
150. Shim CY, Liu YN, Atkinson T, Xie A, Foster T, Davidson BP, et al. Molecular imaging of platelet-endothelial interactions and endothelial von Willebrand factor in early and mid-stage atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e002765.
151. Wang J, Qin B, Chen X, Wagner WR, Villanueva FS. Ultrasound molecular imaging of angiogenesis using vascular endothelial growth factorconjugated microbubbles. *Mol Pharm* 2017;14:781-90.
152. Wang X, Hagemeyer CE, Hohmann JD, Leitner E, Armstrong PC, Jia F, et al. Novel single-chain antibody-targeted microbubbles for molecular ultrasound imaging of thrombosis: validation of a unique noninvasive method for rapid and sensitive detection of thrombi and monitoring of success or failure of thrombolysis in mice. *Circulation* 2012;125:3117-26.
153. Xie F, Lof J, Matsunaga T, Zutshi R, Porter TR. Diagnostic ultrasound combined with glycoprotein IIb/IIIa-targeted microbubbles improves microvascular recovery after acute coronary thrombotic occlusions. *Circulation* 2009;119:1378-85.
154. Kaya M, Toma C, Wang J, Grata M, Fu H, Villanueva FS, et al. Acoustic radiation force for vascular cell therapy: in vitro validation. *Ultrasound Med Biol* 2012;38:1989-97.
155. Toma C, Fisher A, Wang J, Chen X, Grata M, Leeman J, et al. Vascular endoluminal delivery of mesenchymal stem cells using acoustic radiation force. *Tissue Eng J Part A* 2011;17:1457-64.
156. Xie A, Belcik T, Qi Y, Morgan TK, Champaneri SA, Taylor S, et al. Ultrasound- mediated vascular gene transfection by cavitation of endothelialtargeted cationic microbubbles. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:1253-62.
157. Sun L, Huang CW, Wu J, Chen KJ, Li SH, Weisel RD, et al. The use of cationic microbubbles to improve ultrasound-targeted gene delivery to the ischemic myocardium. *Biomaterials* 2013;34:2107-16.
158. Xie A, Wu MD, Cigarroa G, Belcik JT, Ammi A, Moccetti F, et al. Influence of DNA-microbubble coupling on contrast ultrasound-mediated gene transfection in muscle and liver. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:812-8.
159. Christiansen JP, French BA, Klibanov AL, Kaul S, Lindner JR. Targeted tissue transfection with ultrasound destruction of plasmid-bearing cationic microbubbles. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1759-67.
160. Juffermans LJ, Dijkmans PA, Musters RJ, Visser CA, Kamp O. Transient permeabilization of cell membranes by ultrasound-exposed microbubbles is related to formation of hydrogen peroxide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H1595-601.
161. Helfield B, Chen X, Qin B, Watkins S, Villanueva FS. Biophysical insight into mechanisms of sonoporation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:9983-8.
162. Chen S, Shohet RV, Bekeredjian R, Frenkel P, Grayburn PA. Optimization of ultrasound parameters for cardiac gene delivery of adenoviral or plasmid deoxyribonucleic acid by ultrasound-targeted microbubble destruction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:301-8.
163. Bekeredjian R, Chen S, Frenkel PA, Grayburn PA, Shohet RV. Ultrasound- targeted microbubble destruction can repeatedly direct highly specific plasmid expression to the heart. *Circulation* 2003;108:1022-6.
164. Leong-Poi H, Kuliszewski MA, Lekas M, Sibbald M, Teichert- Kuliszewska K, Klibanov AL, et al. Therapeutic arteriogenesis by ultrasound-mediated VEGF165 plasmid gene delivery to chronically ischemic skeletal muscle. *Circ Res* 2007;101:295-303.
165. Fujii H, Matkar P, Liao C, Rudenko D, Lee PJ, Kuliszewski MA, et al. Optimization of ultrasound-mediated anti-angiogenic cancer gene therapy. *Mol Ther Nucleic Acids* 2013;2:e94.
166. Shohet RV, Chen S, Zhou YT, Wang Z, Meidell RS, Unger RH, et al. Echocardiographic destruction of albumin microbubbles directs gene delivery to the myocardium. *Circulation* 2000;101:2554-6.
167. Kopechek JA, Carson AR, McTiernan CF, Chen X, Klein EC, Villanueva FS. Cardiac gene expression knockdown using small inhibitory RNA-loaded microbubbles and ultrasound. *PLoS One* 2016;11:e0159751.
168. Cao WJ, Rosenblat JD, Roth NC, Kuliszewski MA, Matkar PN, Rudenko D, et al. Therapeutic angiogenesis by ultrasound-mediated microRNA-126-3p delivery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35: 2401-11.
169. Fujii H, Li S-H, Wu J, Miyagi Y, Yau TM, Rakowski H, et al. Repeated and targeted transfer of angiogenic plasmids into the infarcted rat heart via ultrasound targeted microbubble destruction enhances cardiac repair.

- Eur Heart J 2011;32:2075-84.
170. Fujii H, Sun Z, Li SH, Wu J, Fazel S, Weisel RD, et al. Ultrasound-targeted gene delivery induces angiogenesis after a myocardial infarction in mice. *JACC Cardiovascular Imaging* 2009;2:869-79.
171. Lee PJ, Rudenko D, Kuliszewski MA, Liao C, Kabir MG, Connelly KA, et al. Survivin gene therapy attenuates left ventricular systolic dysfunction in doxorubicin cardiomyopathy by reducing apoptosis and fibrosis. *Cardiovasc Res* 2014;101:423-33.
172. Chen S, Chen J, Huang P, Meng XL, Clayton S, Shen JS, et al. Myocardial regeneration in Adriamycin cardiomyopathy by nuclear expression of GLP1 using ultrasound targeted microbubble destruction. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;458:823-9.
173. Chen S, Shimoda M, Chen J, Grayburn PA. Stimulation of adult resident cardiac progenitor cells by durable myocardial expression of thymosin beta 4 with ultrasound-targeted microbubble delivery. *Gene Ther* 2013;20:225-33.
174. Smith AH, Kuliszewski MA, Liao C, Rudenko D, Stewart DJ, Leong-Poi H. Sustained improvement in perfusion and flow reserve after temporally separated delivery of vascular endothelial growth factor and angiopoietin-1 plasmid deoxyribonucleic acid. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1320-8.
175. Chen S, Bastarrachea RA, Roberts BJ, Voruganti VS, Frost PA, Nava-Gonzalez EJ, et al. Successful beta cells islet regeneration in streptozotocin-induced diabetic baboons using ultrasound-targeted microbubble gene therapy with cyclinD2/CDK4/GLP1. *Cell Cycle* 2014;13:1145-51.
176. Kuliszewski MA, Kobulnik J, Lindner JR, Stewart DJ, Leong-Poi H. Vascular gene transfer of SDF-1 promotes endothelial progenitor cell engraftment and enhances angiogenesis in ischemic muscle. *Mol Ther* 2011;19:895-902.
177. Chen HH, Matkar PN, Afrasiabi K, Kuliszewski MA, Leong-Poi H. Prospect of ultrasound-mediated gene delivery in cardiovascular applications. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16:815-26.
178. Unger E, Porter T, Lindner J, Grayburn P. Cardiovascular drug delivery with ultrasound and microbubbles. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;72:110-26.
179. Belcik JT, Davidson BP, Xie A, Wu MD, Yadava M, Qi Y, et al. Augmentation of muscle blood flow by ultrasound cavitation is mediated by ATP and purinergic signaling. *Circulation* 2017;135:1240-52.
180. Baibhav B, Mahabir CA, Xie F, Shostrom VK, McCashland TM, Porter TR. Predictive value of dobutamine stress perfusion echocardiography in contemporary end-stage liver disease. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005102.
181. Chamsi-Pasha MA, Xie F, Smith LM, Miles C, Porter TR. Prognostic value of demand stress real time perfusion imaging in patients with advanced kidney disease undergoing renal transplantation. *JACC Cardiovasc Img* 2017;10:1528-9.
182. Weissman IA, Dickinson CZ, Dworkin HJ, O'Neill WW, Juni JE. Costeffectiveness of myocardial perfusion imaging with SPECT in the emergency department evaluation of patients with unexplained chest pain. *Radiology* 1996;199:353-7.
183. Des Prez RD, Shaw LJ, Gillespie RL, Jaber WA, Noble GL, Soman P, Wolinsky DG, et al. Cost-effectiveness of myocardial perfusion imaging: a summary of the currently available literature. *J Nucl Cardiol* 2005;12:750-9.
184. Tong KL, Kaul S, Wang XQ, Rinkevich D, Kalvaitis S, Belcik T, et al. Myocardial contrast echocardiography versus thrombolysis in myocardial infarction score in patients presenting to the emergency department with chest pain and a nondiagnostic electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:920-7.
185. Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
186. Xiu J, Cui K, Wang Y, Zheng H, Chen G, Feng Q, et al. Prognostic value of myocardial perfusion analysis in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:270-81.
187. Harrison SD, Harrison MA, DuVall WL. Stress myocardial perfusion imaging in the emergency department-new techniques for speed and diagnostic accuracy. *Curr Cardiol Rev* 2012;8:116-22.